

REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA



DISCURS D'INGRÉS

llegit en l'acte de recepció de l'Acadèmic Corresponent
Prof. Lina Badimon i Maestro
el dia 26 de maig de 2003, precedit per una

PRESENTACIÓ
a càrrec de l'Acadèmic Numerari
Molt Il·lustre Dr. Joan Uriach i Marsal

*L'Acadèmia no es fa solidària
de les opinions que s'exposen en les
publicacions de les que és responsable
l'autor.*

DISCURS DE PRESENTACIÓ
DE LA
DRA. LINA BADIMON I MAESTRO
EN LA REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA

Molt Il·lustre Dr. Joan Uriach i Marsal

**Excm. Senyor President,
Il.lustres senyores i senyors Acadèmics,
Senyores i Senyors;**

Agraeixo sincerament el privilegi que representa per mi el fet de donar la benvinguda a la doctora **LINA BADIMON I MAESTRO**, com a nou membre corresponent d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

L'admiració que sento, tant pels seus trets humans com per l'obra amb la que, fruit d'una capacitat de treball fora de tota mesura ha vingut enriquint el capital científic del món sanitari, és compartida per tots els qui hem seguit a prop la seva brillant trajectòria, atents a les noves expectatives que la seva vocació d'investigadora anava obrint, dia rera dia a la bona pràctica de les ciències de la salut.

Aprofundint en el seu curriculum, ningú podrà evitar un cert astorament davant la progressiva i seriosa densitat dels seus treballs, tant d'estudi com de divulgació en els àmbits científics més prestigiosos d'arreu el món. Potser coneix els secrets de la relativitat del Temps. Potser sap sotmetre'l i dominar-lo per poder dur a terme tasques tan complexes que no es podrien assolir sense una sòlida preparació i capacitat d'anàlisi. Seria bo que, generosament, volgués compartir amb nosaltres aquest secret, com a panacea contra la implacable acceleració a la que avui tots vivim sotmesos.

Si en el món conflictiu que ens envolta hi ha moments en els que ens semblen tancades les portes a l'esperança, la doctora Badimón sap i ens demostra que sempre podem obrir una finestra per on ens arribi un estol d'il·lusions renovades.

Nascuda a Barcelona l'any 1953, ja de ben petita mostra uns dots innats de curiositat vers tot el que l'envolta, de reflexiva atenció per tot el que li és nou. Aquest tarannà peculiar es fa més i més evident en els seus primers anys escolars, al col·legi "Divina Pastora", on la seva capacitat de concentració i un afany de saber impropis de la seva edat, desperten l'atenció dels seus educadors.

Acabada aquesta primera etapa, els seus pares, convençuts que les seves capacitats apuntaven vers un futur universitari, la matriculen per fer el batxillerat. Amb aquest objectiu, ingressa a l'Institut Verdaguier, on consolida la seva formació i se li obren les portes per accedir a estudis superiors.

Aquest camí, però, té una bifurcació que li planteja un seriós dilema: Ciències o lletres? Aleshores la jove Lina Badimón volia avançar desgranant preguntes i cercant respostes. Aquell rau-rau que l'esperonava cristal·litza, no tot d'una, sinó com a resultat d'una elaborada introspecció buscant les raons de la seva pròpia identitat: volia realitzar-se en el camp de la investigació en el sentit més transcendental, aquell en el que podria abocar-se més plenament a la relació amb l'home i en el seu do més preuat: la salut.

El camp de les ciències oferia expectatives més adients a les seves inquietuds. Aferrada ja a la seva vocació, opta per la carrera de Farmàcia. La polivalència vigent aleshores li permetia accedir a un ventall d'assignatures, malgrat la dispersió disciplinària. Ella, però, sabia exactament en quins temes li calia aprofundir per tal de consolidar una formació d'acord amb els seus projectes de futur.

Acabada la carrera de Farmàcia i la tesi doctoral l'any 1980, la doctora Badimón contrau matrimoni amb el doctor Carles Mendieta, amb qui es trasllada als EUA, on no tarda en guanyar-se un prestigi com a investigadora, la qual cosa no impedeix que, passat un temps, el matrimoni retorni a Espanya.

Des d'un principi és centrada en qüestions inherents a la coagulació de la sang i precisament, aquesta formació farmacèutica li va permetre resoldre problemes científics tot aplicant els seus coneixements de fisicoquímica.

Ella és conscient, però, que l'immobilisme no és propici a les seves inquietuds, que necessita anar més enllà. Això fa que, recolzada pel seu marit i pels seus fills Joan Carles i la Guiomar, retorni per llargs períodes de temps sola a Amèrica on l'esperen els mitjans i les tecnologies més avançades. No obstant, un cop allà descobreix que no és aliena a la condició humana, que no pot evitar el que coneixem com a "síndrome de la solitud de l'investigador", agreujada pel distanciament amb la família. Només la seva apassionada vocació i la seva fermesa de caràcter l'ajuden a superar el tràngol.

Passat un temps retorna, ja definitivament a Catalunya, l'any 1995. Llenyora-ment i l'avanzada edat dels seus pares amb els qui es creu en el deure de fer-

los-hi costat, així com el retrobament amb la seva família, li fan prendre aquesta decisió. Decisió de la que, sens dubte, tots nosaltres, ens n'hem de congratular.

Ja a casa nostra, la seva primera iniciativa pren forma al crear un Centre d'Excel·lència en Cardiologia. En aquest projecte hi té un paper definitiu l'ex-conseller de Sanitat En Xavier Trias i Vidal de Llobatera.

Fins aquí, una breu semblança de la biografia de la nova Acadèmica. Ara se'm presenta un repte força difícil: elegir, d'entre els brillants capítols del seu exhaustiu currículum, els trets més destacats. El repte consisteix en què ho són tots. D'aquí l'esforç de síntesi a què m'obliga fer una breu enumeració de les seves aportacions, mèrit i merescuts guardons com a científica.

Actualment, la doctora Lina Badimón, és Professora d'Investigació del CSIC i Directora del Centre d'Investigació Cardiovascular, Centre Mixt amb l'Institut Català de Ciències Cardiovasculars i del CSIC.

Directora del Laboratori d'Investigació Cardiovascular a l'Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau, on és també directora de la Càtedra d'Investigació Cardiovascular.

A nivell internacional, és "Fellow" del "Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Council" i del "Basic Council Cardiovascular Science" de "l'American Heart Association"; "Fellow" de "l'European Society of Cardiology".

Anys 1999-2002: Presidenta de l'European Society for Clinical Investigation.

1996-2000: Presidenta de la Sociedad Española de Arterioesclerosis.

1992-1994: Lecturer in Medicine a la Harvard Medical School. Associate to the Cardiac Unit, Massachusetts General Hospital, Boston.

Ha publicat 161 treballs originals d'investigació a les revistes científiques més prestigioses del món incloses en el "Science Citation Index" (SCI). Així com 62 treballs no inclosos en l'Index citat.

Pel que fa a llibres, monografies i volums col·lectius, el seu treball es concreta en 87 publicacions, consultades arreu del món, a les que cal afegir un total de 281 Abstracts seleccionats.

En quant a les seves activitats docents, la doctora Badimón ha estat:

1973-1975: Instructora de Classes Pràctiques, en les càtedres de Fisiologia, Biologia, Físicoquímica, Microbiologia i Farmàcia Galènica, de la Universitat de Barcelona.

1977-1980: Instructora de classes pràctiques, Escola de Farmacologia per a Postgraduats. Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona.

1983-1991: Formació d'Estudiants Graduats al Mount Sinai School of Medicine.

1991 fins avui: Formació d'Estudiants Graduats. Programa de Doctorat en associació amb la Universitat de Barcelona, i la Universitat Autònoma d'aquesta capital.

L'any 1993 li fou atorgada la Medalla Narcís Monturiol al mèrit científic, per la Generalitat de Catalunya, i l'any 2003 se li ha concedit el "Research Award Bristol Myers Squibb Foundation" (Princeton, USA) entre molts altres reconeixements.

És membre de quinze societats científiques internacionals.

Crec que aquest breu resum de la seva trajectòria com a investigadora i la seva tasca en alta docència, ens permetrà fer-nos una idea de l'esperit vocacional i de treball de la doctora Badimón.

Podria estendre'm al llarg d'hores sobre les seves aportacions en pro de les ciències de la salut. Malauradament, el temps no m'ho permet.

Crec, no obstant, que no cal afegir res més que ens permeti avaluar com cal el fet d'acollir-la com a nou membre d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, on serà, sens dubte, una col·laboradora del més alt nivell, compartint amb tots nosaltres el ferm desig de dotar a les ciències de la salut, de la qualitat, prestigi i progrés que mereixen.

I, si m'ho permeten, acabaré amb uns versos d'Homer que defineixen molt bé el pensament de la doctora Badimón:

"Tu,
a qui els déus han ungit amb el do de la saviesa,
no oblidis mai a aquells que et precediren,
no oblidis mai a aquells que arribaren.

Tens un greu deure amb els gentils del poble:
Compartir amb ells els plecs del teu mantell..."

Doctora Lina Badimón i Maestro: la meua sincera felicitació a tu i als teus, amb el ferm desig que per molts anys estiguis amb nosaltres.

Senyores, senyors
MOLTES GRACIES!

**MECANISMES MOLECULARS DE
L'ATEROTROMBOSI:
PRIMERA CAUSA
DE MORT I DISCAPACITAT
AL SEGLE XXI**

Dra. Lina Badimón

**Excel·lentíssim Senyor President,
Digníssimes Autoritats,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Senyores i Senyors,**

Aquest nomenament d'Acadèmic Corresponent ha estat per a mi una gran sorpresa que he rebut amb un gran honor. Els artífexs directes han estat els meus amics Joan Uriach, Jordi Camarasa i Pau Salvà, amb qui m'uneix una gran amistat des de fa anys, i als quals no podré agrair prou el seu suport i recolzament.

La meua vida professional ha estat lligada a la farmacologia mitjançant la investigació cardiovascular, amb una indubtable necessitat, la recerca per a combatre les malalties del cor i, per tant, portar a terme el que estigui al meu abast per ajudar a viure.

La recerca en el nostre país és difícil de dur a terme, però amb tenacitat, eficàcia i ajut de persones responsables podrem arribar a obtenir resultats de la investigació per a aquesta malaltia que provoca milers de morts i milers de problemes de discapacitat. L'esperança de vida creix i amb aquesta ha de créixer la possibilitat de posar vida als anys.

Agraeixo a tota la meua família que m'hagi fet costat en tot moment; sense ells, no seria qui sóc ni seria on sóc.

Gràcies a tots.

La malaltia arterioscleròtica és un procés patològic focal caracteritzat per l'engrossiment i inclòs l'obstrucció de la llum arterial (Figura 1). Estudis epidemiològics, experimentals i clínics han identificat diversos factors de risc que són rellevants en els pacients amb malaltia arterioscleròtica. La trombosi sobre plaques vulnerables d'alt risc és el major desencadenant dels esdeveniments isquèmics aguts a les artèries coronàries, cerebrals i a la circulació arterial perifèrica.

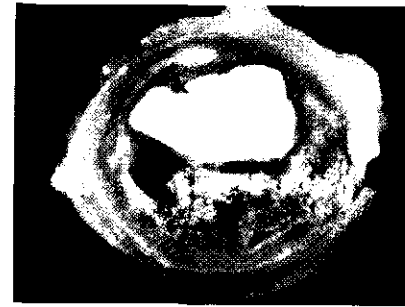


Figura 1

La disfunció endotelial és un dels primers esdeveniments que comporta la cadena d'anomalies secundàries que són responsables de la formació de la lesió ateroscleròtica. L'agregació de factors de risc (nivells de colesterol LDL elevats, tabaquisme, diabetis, pressió arterial elevada i nivells baixos de colesterol HDL) i els efectes locals hemoreològics, hemodinàmics i bioquímics contribueixen sinèrgicament a la inducció de la lesió endotelial inicial (Figura 2). La ruptura de la barrera de permeabilitat endotelial facilitarà l'entrada de monòcits circulants i lípids del plasma a la paret arterial, així com facilitarà la deposició de plaquetes a les zones en què es produeixin lesions a la capa endotelial. Les cèl·lules endotelials danyades, els monòcits i les plaquetes agregades, a través de l'alliberació de factors mitogènics, potencien la migració i la proliferació de la cèl·lula muscular llisa que, juntament amb un augment en l'acumulació de lípids mitjançada per receptor, i un increment en la síntesi de teixit connectiu, conformarà la típica placa arterioscleròtica. La perpetuació d'aquests processos produeix la progressió lenta de la malaltia. En certs casos es pro-

dueix de sobte un desenvolupament molt més ràpid de la malaltia. Són en aquests casos quan la trombosi s'associa amb plaques vulnerables que sofreixen ruptura espontània i produeixen la manifestació de les síndromes coronàries agudes o les síndromes clíniques agudes, com un procés accelerat de l'aterotrombosi.

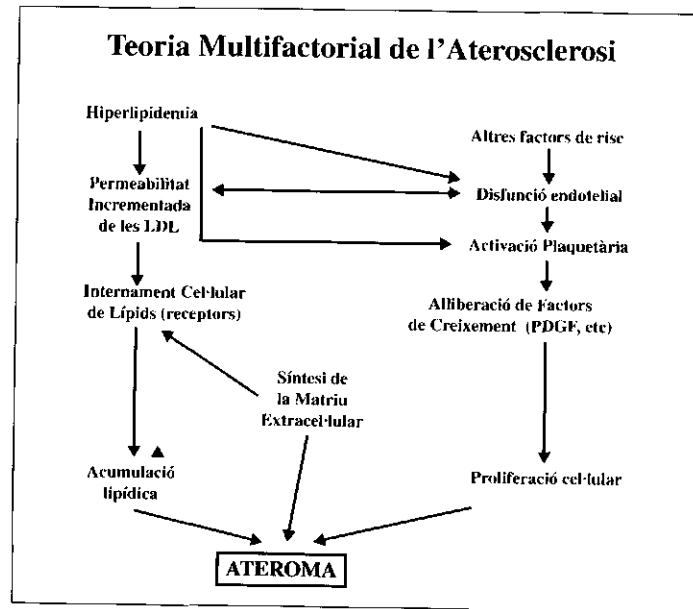


Figura 2

Evolució de l'aterotrombosi. La lesió inicial.

L'endoteli vascular és format per una monocapa de cèl·lules endotelials que recobreixen la superfície luminal dels vasos (Figura 3).

L'endoteli és un veritable òrgan multifuncional capaç de fer el monitoratge d'estímuls, tan d'origen sistèmic com local, i modificar-ne l'estat funcional contribuint a mantenir l'homeòstasi de la paret vascular. La seva situació el fa especialment sensible a canvis de les condicions hemoreològiques que suporta. De fet, l'expressió d'un elevat nombre de gens que regulen les funcions de l'endoteli són modulades per les condicions de flux, ja que el seu promotor conté ele-



Figura 3

ments de resposta a la velocitat de cisallament de la sang (SSRE). La naturalesa d'aquests gens és diversa: enzims reguladors del to vascular [òxid nítric sintasa endotelial (ENOS o NOS III) i ciclooxigenasa-2], factors trombòtics i trombolítics [factor tissular (TF), activador del plasminogen tissular (tPA), tromboomodulina]; proteïna-1 quimiotàctica de monòcits (MCP-1); molècules d'adhesió; factors de creixement, citocines i protooncogens (c-fos, c-myc). Experimentalment, mitjançant tècniques d'anàlisi diferencial d'expressió gènica, s'ha demostrat que el flux laminar, prevalent en àrees relativament "protegides" del desenvolupament d'aterosclerosi, induïx l'expressió de gens que codifiquen per enzims com el manganès superòxid dismutasa, la ciclooxigenasa-2 i l'eNOS, que catalitzen la formació de molècules amb propietats ateroprotectors (antioxidants, antitrombòtics, antiadherents...). En canvi, aquesta protecció desapareix amb el flux turbulent, típic d'àrees predisposades al desenvolupament de lesions (curvatura dels vasos i bifurcacions) (Figura 4).

La molècula més versàtil que sintetiza l'endoteli és sens dubte l'òxid nítric (NO). El NO es sintetiza a partir de l'aminoàcid L-arginina per acció de l'enzim eNOS. El NO posseeix pràcticament totes les propietats antiaterogèniques que se li atribueixen a l'endoteli, i la manifestació més primerenca de la disfunció endotelial és precisament la disminució de la dilatació dependent de NO. Al contrari, s'ha demostrat experimentalment que la sobreproducció de NO per transferència gènica preserva la funció endotelial. L'efecte antiproliferatiu del NO sembla estar relacionat amb la repressió pel NO de la transpiració de gens

com la ciclina A, un regulador clau de la transició entre la fase G1 i S (fase de replicació de l'ADN) del cicle cel·lular. Per últim, la importància del NO a la patologia cardiovascular està corroborat per diferents estudis que troben una associació entre determinades variants polimòrfiques de l'ens codificant per l'eNOS, amb un major risc de malaltia coronària o d'espasme coronari.

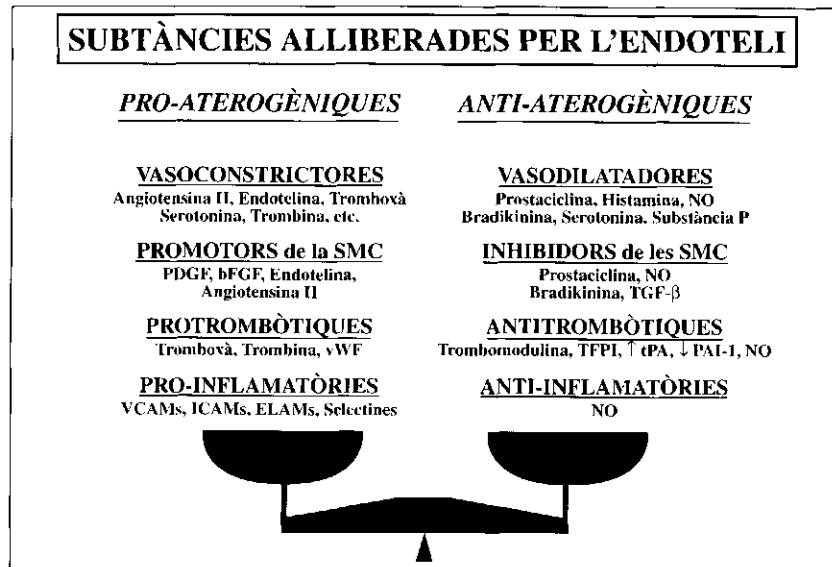


Figura 4

Les lesions ateroscleròtiques tendeixen a desenvolupar-se en àrees que estan sotmeses a canvis repetits de forces mecàniques tals com forces de cisallament oscil·latòries. L'endoteli, en aquests llocs de l'arbre arterial, es caracteritza per presentar una permeabilitat augmentada que comporta un influx de lipoproteïnes de baixa densitat i d'altres proteïnes plasmàtiques a l'íntima. (Figura 5).

Adicionalment, els monòcrits circulants s'adhereixen a les cèl·lules endotelials activades (expressant glicoproteïnes adhesives a la superfície cel·lular tal com la selectina E, VCAM-1 o ICAM-1). Migren entre les cèl·lules endotelials, penetren l'íntima i es diferencien a macròfags que poden endocitar LDL, natives i oxidades. És aquest un altre aspecte de la funció endotelial: la regulació del trànsit de monòcrits i limfòcits T a la paret a través de l'expressió de molècules d'adhesió

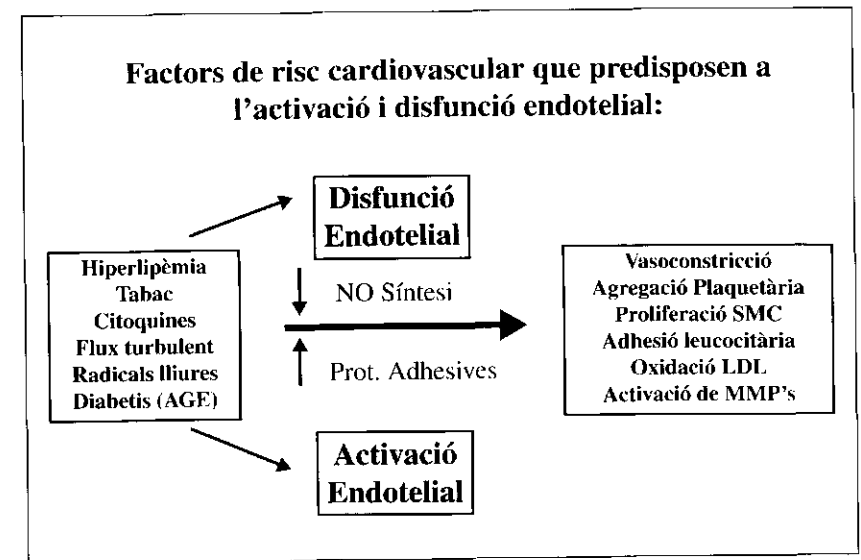


Figura 5

cel·lular (CAMs) que actuen com a lligants per receptors específics d'aquestes cèl·lules. Els nivells d'expressió de les CAMs en les lesions ateroscleròtiques són superiors a les d'àrees que no pateixen aterosclerosi; aquesta sobreexpressió de CAMs, conjuntament amb la inducció de substàncies quimioattractants com MCP-1, facilita la infiltració de monòcits a les àrees de lesió. És interessant constatar que el domini extracel·lular de les CAMs es pot alliberar fàcilment al torrent circulatori, per la qual cosa actualment s'avalua la validesa dels nivells plasmàtics d'aquests fragments solubles (sCAMs), detectables amb facilitat mitjançant enzim-immunoassaig, com marcadors d'evolució de les lesions ateroscleròtiques i processos patològics associats. En aquest sentit, un dels resultats del Physicians's Health Study ha estat que les nivells basals d'ICAM-1 semblen ser predictius de la incidència d'esdeveniments cardiovasculars a llarg termini.

El centre lipídic d'una placa ateroscleròtica s'origina primàriament de la retenció de lipoproteïnes i el seu enllaç a proteïnes de la matriu extracel·lular, tals com glicosaminoglicans, col·lagen i fibrinogen; aquest procés produeix cúmuls focals de cèl·lules escumoses plenes de lípid que s'observen microscòpicament com agregats greixosos grocs o com estries que s'aixequen lleugerament sobre la superfície de l'íntima.

La relació entre les concentracions plasmàtiques de colesterol, particularment el colesterol -LDL, amb el desenvolupament d'aterosclerosi i el risc de mort associat a cardiopatia isquèmica ha estat demostrar més enllà de qualsevol dubte mitjançant estudis epidemiològics i d'intervenció farmacològica. Diferents factors (genètica, dieta, obesitat, tabaquisme, sedentarisme, edat, nivells d'estrògens, etc.) que incideixen als nivells plasmàtics de lipoproteïnes poden alterar la proporció relativa d'aquestes i poden arribar a determinar el que es coneix com a un perfil lipoproteiaterogènic que, en termes generals, es caracteritza per concentracions elevades de vLDL i LDL, LDL més denses i petites, nivells augmentats de lipoproteïna (a) [Lp(a)] i concentracions baixes d'HDL (Figura 6).

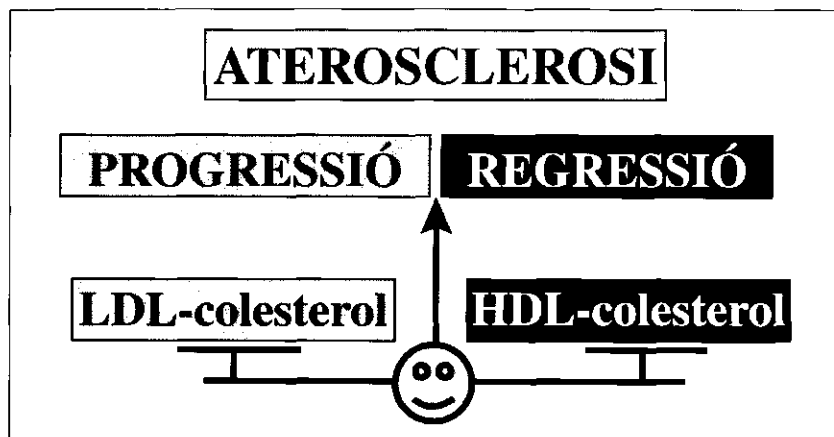


Figura 6

La hipercolesterolemia no només facilita el dipòsit de lípids a les lesions, sinó que concentracions aterogèniques de LDL (>160 mg/dL) alteren amb profunditat la funció de les cèl·lules de la paret vascular. Les LDL disminueixen la dilatació dependent d'endoteli, perquè pertorben la producció de NO, efecte aquest últim lligat a una inhibició de l'expressió de l'enzim eNOS; a més a més, augmenta l'adhesió de monòcits a l'endoteli, ja que incrementen l'expressió de molècules d'adhesió per se i la induïda per citocines. Les LDL també activen la proliferació de CML i l'expressió de MCP-1, cosa que potencia la migració de les pròpies CML i la infiltració de monòcits circulants a la paret vascular. Recentment, el nostre grup va reportar l'efecte de concentraci-

ons aterogèniques de LDL sobre l'expressió de lisil oxidasa (LO) endotelial. El gen de la LO està expressat a la baixa per efecte de les LDL per un mecanisme dependent d'SRBP (Sterol Regulatory Binding Proteins). Tant el gen LOX com l'SRBPs a les cèl·lules de la paret van ser publicats per primera vegada pel nostre grup.

El potencial proaterogènic de les LDL s'accentua quan aquestes s'infiltra a la paret i s'oxiden. Les LDL circulants no s'oxiden a causa de l'alt contingut d'antioxidants del plasma, i probablement per això la major part d'assajos clínics en què s'administren antioxidants com a complements de la dieta no han donat resultats positius. No obstant això, a l'espai endotelial es crea un microambient on augmenta la susceptibilitat de les LDL a patir modificacions. A la paret les LDL interaccionen amb les proteïnes de matriu extracel·lular, particularment proteoglicans i glicosaminoglicans, la qual cosa n'afavoreix l'agregació, induïda per la força de cisallament, els mateixos proteoglicans, la fosfolipasa A2 i l'esfingomielinasa. Encara que no es coneixen exactament els processos que condueixen a l'oxidació de les LDL in vivo, in vitro s'ha observat que els agregats de LDL són més susceptibles de patir oxidació; a més, ambdós processos s'autopotencien, ja que l'oxidació incrementa l'afinitat de les LDL per les proteïnes de matriu. A l'oxidació de les LDL poden contribuir els radicals lliures d'oxigen i espècies reactives d'oxigen generades per l'activitat metabòlica de les cèl·lules endotelials, CML i monòcits/macròfags, així com certs enzims com la mieloperoxidasa i les lipooxigenases, molt actius en els macròfags. A més, processos patològics subjacents, com la diabetis, afavoreixen l'oxidació de les LDL, ja que concentracions elevades de glucosa promouen la glicosilació de les lipoproteïnes, cosa que en facilita l'oxidació.

Recentment, una funció important en l'acumulació intracel·lular de lípids ha estat adscrita a l'LRP (Low Density Lipoprotein-Receptor Related Protein) en les cèl·lules musculars llises vasculares i en macròfags en uns treballs originals publicats pel nostre grup. De fet, les LDL agregades o LDL unides a versican són internalitzades àvidament pels macròfags i les cèl·lules musculars llises humanes i el gen que codifica per aquest receptor LRP està inclòs regulat a l'alçada per la presència de nivells elevats de LDL colesterol.

Els macròfags són la principal cèl·lula inflamatòria a l'aterogènesi i tenen un paper cabdal en el dipòsit lipídic de les lesions, ja que capturen una gran quantitat de LDL modificades (agregades/oxidades) i es converteixen en cèl·lules

escumoses. L'acumulació de cèl·lules escumoses condueix a la formació de l'anomenada estria greixosa, que correspon a la lesió tipus II a la classificació acceptada per l'American Heart Association, que categoritza les lesions ateroscleròtiques en VIII fases o estadis. Les LDL agregades es capten mitjançant fagocitosi, mentre que les LDLox, o amb qualsevol altra modificació que n'augmenti la càrrega negativa com la glicosilació no enzimàtica produïda per concentracions de glucosa a la sang associades a la diabetis, es capten a través dels receptors "scavenger". La captació de LDLox per aquests receptors no està regulada per la concentració intracel·lular de colesterol, per la qual cosa els macròfags acumulen de forma massiva lipoproteïnes i es converteixen en cèl·lules escumoses.

Els macròfags tenen un paper molt actiu en la inestabilització de les plaques. S'ha observat que les plaques, de localització normalment excèntrica, són més vulnerables a patir ruptura o ulceració a les zones d'unió a la paret, que contenen poques CML i són riques en macròfags i limfòcits T. Els macròfags produeixen enzims que degraden el teixit connectiu (metaloproteases, MMPs). Les MMPs són endopeptidases dependents de zinc que es sintetitzen en forma de precursors inactius (zimogens). L'activitat de les MMPs es regula a tres nivells: inducció de la seva expressió, activació proteolítica a la qual contribueixen d'altres proteases, com la plasmina, la quimasa, etc., i regulació mitjançant inhibidors endògens (TIMPs). Els limfòcits T potencien aquesta activitat dels macròfags, ja que secreten factors com $TNF-\alpha$ o $IL1-\beta$ que activen la producció de MMPs per part dels macròfags i les CML. La destrucció de la matriu extracel·lular per aquests enzims afebleix la càpsula fibrosa de les plaques i contribueix a la seva inestabilització i ruptura.

El procés ateroscleròtic inicialment regulat pel contingut lipídic i la transmigració de monòcits i la seva diferenciació a macròfags, està subseqüentment acompanyat per l'activació de la cèl·lula muscular llisa, la seva migració i la seva proliferació, seguit de síntesi extracel·lular que promourà una major acumulació lipídica. Aquests processos portaran a una placa madura amb significació clínica quan les cèl·lules musculars llises de l'íntima desapareixen per donar lloc a una placa tova rica en lípid. L'endoteli està transformat en un endoteli disfuncionant que promou un major reclutament de monòcits i macròfags que, associats als efectes toxicocel·lulars de les lipoproteïnes oxidades i la formació de productes de degradació com els radicals lliures d'oxigen, contribueixen a la perpetuació i l'agreujament de la lesió (Figura 7).

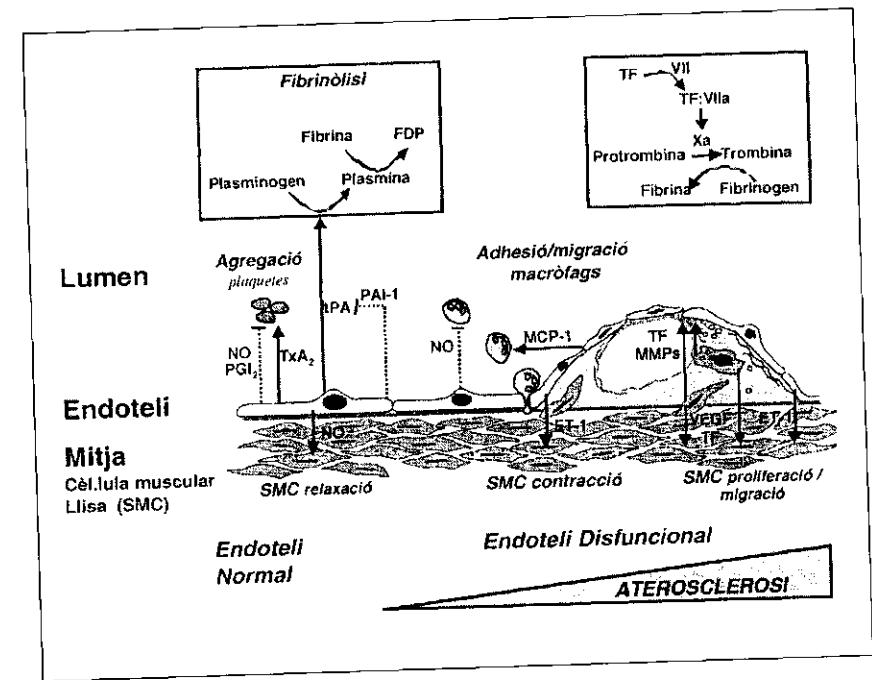


Figura 7

Les plaques vulnerables d'alt risc

L'arteriosclerosi és una malaltia multifocal i les artèries coronaries estan generalment afectades difusament amb plaques confluents que cobreixen la paret luminal, però les plaques varien individualment en la seva composició. En pacients amb síndromes coronaries agudes, hi ha plaques que presenten un nucli ateromatós molt gran a la majoria de plaques inestables d'alt risc. Les plaques fibròtiques són estables i sovint resistentes a la disrupció, però no obstant això poden també produir angina estable si es produeix una disminució del flux sanguini.

Una placa fibrolipídica vulnerable consisteix en un nucli ric en lípids separat del lumen arterial per una cobertura fibromuscular. Aquest nucli ateromatós és majoritàriament acel·lular excepte a la perifèria, on hi ha macròfags (cèl·lula escumosa molt freqüentment), sense col·lagen, ric en esters de colesterol lliure i tou. La regió de cobertura de la placa també està subjecta a estressos hemodi-

nàmics inestables. Aquestes són les plaques d'alt risc, toves, inestables i vulnerables, amb una gran facilitat per a la ruptura. A les plaques excèntriques, la inestabilitat és molt sovint observable a la zona d'unió de la placa amb la paret vascular adjacent que no mostra un nivell tan avançat de malaltia (Figura 8).

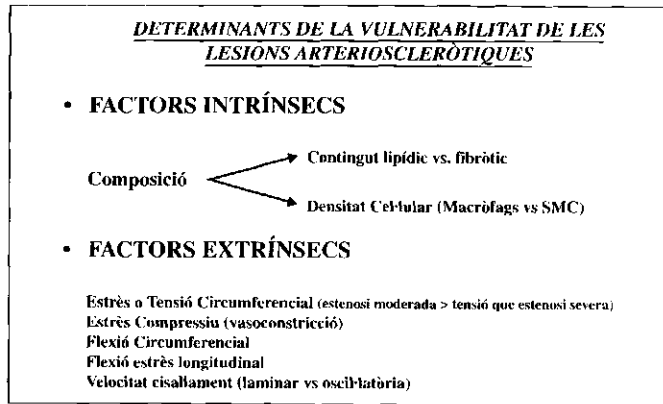


Figura 8

El "gruel" o nucli ateromatós és el component més trombogènic de la placa ateroscleròtica humana i la seva trombogenicitat és deguda a la presència de tromboplastina tissular a la zona de contacte entre la paret amb placa i la sang circulant. La presència de tromboplastina a la placa està clarament documentada, malgrat que no es coneix encara quan ni com s'indueix la seva expressió; per tant, les plaques no estenòtiques però toves han de considerar-se com a plaques de risc, ja que l'infart de miocardi sovint resulta de l'oclusió aguda d'aquestes petites lesions per disrupció i contacte amb la sang de la seva càrrega lipídica. Aquestes observacions suggereixen que, limitant el maneig de la malaltia arterial coronària a les plaques ateroscleròtiques estenòtiques severes, podria no prevenir totalment contra les síndromes coronàries agudes i la mort sobtada.

SÍNDROMES CORONÀRIES AGUDES

La ulceració o la ruptura de les plaques ateroscleròtiques inestables desencadenen la formació de trombes plaquetars que poden produir símptomes clínics o contribuir a la progressió de l'aterosclerosi (Figura 9).

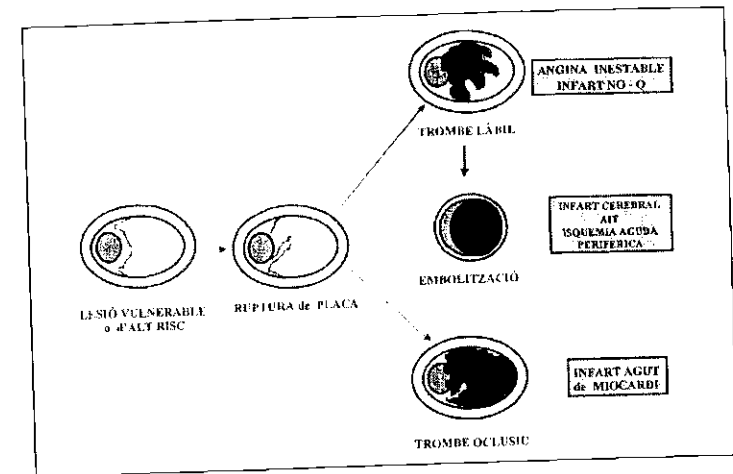


Figura 9

Les plaquetes són activades per diferents agonistes que es generen localment quan una placa es trenca o simplement perd la protecció antitrombòtica que li confereix l'endoteli. Els principals mediadors de l'activació antiplaquetària són el col·lagen, la trombina generada per l'activació de la cascada de la coagulació, l'epinefrina circulant i l'ADP, alliberat per hemòlisi d'eritròcits a les àrees de lesió vascular. Aquests agonistes, a través d'un sistema de segons missatgers, activen la resposta funcional de les plaquetes (adhesió, secreció i agregació), en què tenen un paper important la descàrrega de calci i l'exposició de receptors plaquetars (Figura 10).

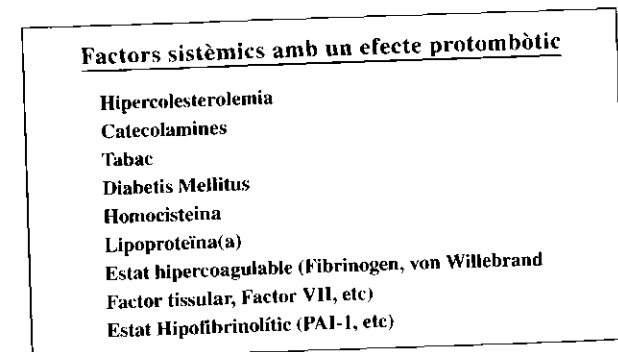


Figura 10

Les plaquetes contenen una gran quantitat de productes emmagatzemats en grànuls, que són alliberats quan aquestes són activades: serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) i PFA (vasoconstrictors); proteïnes adhesives (fibrinogen, fibronectina, factor von Willebrand (fVW), trombospodina, vitronectina); factors de creixement [PDGF, TGF-B, factor plaquetar 4 (PF-4)] i factors de la coagulació (factor V, quinogen d'alt pes molecular (HMWK), factor XI, proteïna S i PAI-1). Els productes alliberats amb l'activació plaquetar, particularment l'ADP i el tromboxà A2 (TxA2), sintetitzat a partir de l'araquidònic per la ciclooxigenasa I, estimulen les plaquetes adjacents i desencadenen l'agregació plaquetària i la formació de trombe. En aquest procés és clau l'exposició per part de la plaqueta de receptors críptics, particularment les glicoproteïnes Ib (GPIb) i IIb-IIIa (GPIIb-IIIa). En l'adhesió plaquetària (interaccions plaqueta-plaqueta) intervien diversos receptors, el principal dels quals sembla ser el GPIb que s'uneix al fVW. Mentre que en l'agregació (interaccions plaqueta-plaqueta) té un paper fonamental el receptor GPIIb-IIIa que, a través de macromolècules adhesives com el fibrinogen, el fVW i la fibronectina, forma ponts d'unió amb altres plaquetes, desencadenant el procés de formació de trombe.

Les estratègies abordades per promoure l'estabilització de la placa i reduir la càrrega de trombes associada a les plaques trencades, ha estat un dels majors objectius dels temps recents. La modificació de les dietes i de l'estil de vida ha comportat beneficis importants en la prevenció del risc coronari. Recentment, un estudi finès va demostrar el paper de la modificació de l'estil de vida a la reducció de pacients prediabètics que evolucionaven fins a diabetis franca. Aquest efecte sobre la reducció de la progressió de la diabetis pot traslladar-se també a la reducció en la presentació de ruptures de placa.

Diverses estratègies farmacològiques amb l'objectiu de reduir la morbi-mortalitat cardiovascular han demostrat també efectivitat. Entres aquestes, les estatines i els inhibidors dels enzims convertidors de l'angiotensina han demostrat clarament un benefici clínic significatiu, que ha estat en part explicat a través de l'estabilització de la placa.

Estatines

La terapèutica amb estatines ha revolucionat el maneig de les síndromes coronàries agudes. A més de reduir les LDL, les estatines semblen induir regressió

de la placa vulnerable mitjançant mecanismes que estan encara sota investigació. Efectes beneficiosos s'han evidenciat fins i tot en pacients normolipèmics. Recents dades de ressonància magnètica han evidenciat que els efectes de l'estatina es manifesten a l'estabilització de la placa.

TRACTAMENT DE LA TROMBOSI

La teràpia antitrombòtica és un dels pilars del tractament de les síndromes coronàries agudes (Figura 11).

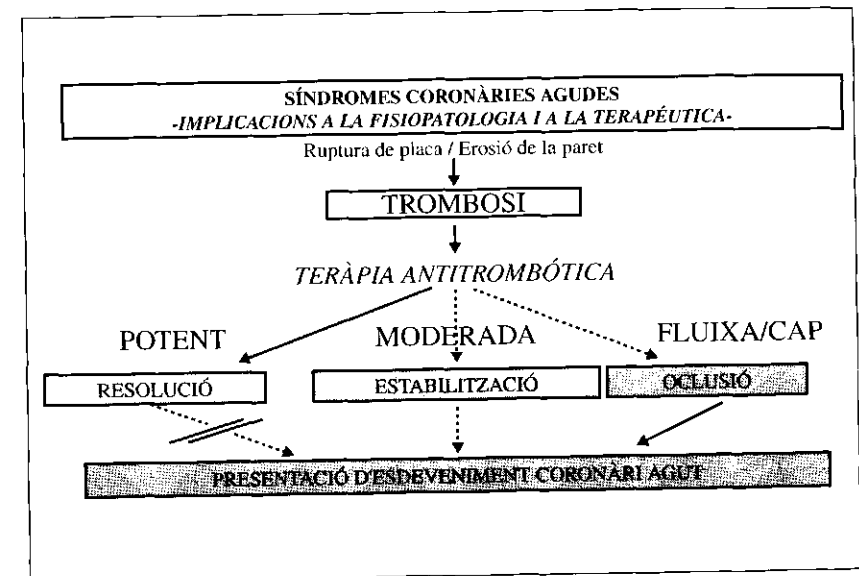


Figura 11

Diverses estratègies farmacològiques s'han desenvolupat per a desfer els trombes preformats sobre la placa arterioscleròtica i inhibir la trombogènesi (Figura 12). Aquestes estratègies s'han focalitzat a inhibir la trombina, prevenir la generació de trombina, bloquejar la iniciació de la coagulació, inhibir l'activació plaquetària o augmentar la fibrinòlisi espontània. Aquests agents poden ser dividits en tres categories àmplies: fibrinòlics, inhibidors de la cascada de la coagulació intrínseca, i agents antiplaquetaris.

Inhibidors de la cascada de la coagulació

HEPARINA
WARFARINA
HEPARINES DE BAIX PES MOLECULAR
INHIBIDORS DIRECTES de la TROMBINA

Agents antiplaquetaris

ASPIRINA, TRIFLUSAL
CLOPIDOGREL (±ASA)
ANTAGONISTES del RECEPTOR IIb/IIIa
INHIBIDORS DIRECTES de la TROMBINA

Inhibidors de la cascada del Factor Tissular

TFPI TAP
INHIBIDORS dels FACTORS VIIa i/o Xa

Altres alternatives

TROMBOLÍTICS INHIBIDORS del F IX,
P2T ANTAGONISTES TX-ANTAGONISTES

Figura 12

En els pacients amb angina inestable o amb infart de miocardi sense elevació de l'ona ST, els tractaments que han demostrat major benefici han estat els inhibidors de la via intrínseca de la coagulació i els antiplaquetaris. No obstant això, els trombolítics que han palesat la seva efectivitat en la dissolució dels trombes aguts produint una reperfussió vascular i recuperació del miocardi, han demostrat reduir la morbi-mortalitat en els pacients amb infart de miocardi. El maneig de l'infart de miocardi amb elevació del segment ST es basa primàriament en la reperfussió mecànica amb intervencions percutànies primàries o amb l'administració d'un fibrinolític. En els darrers anys, els fibrinolítics han sofert modificacions que permeten en aquest moment l'administració d'un bol amb riscos hemorràgics tolerables.

Inhibidors de la via intrínseca de la coagulació. Heparines no fraccionades

Diversos assajos clínics ben dissenyats han portat a la utilització extensa de l'heparina no fraccionada en els pacients amb síndromes coronàries agudes. L'heparina no fraccionada és un inhibidor indirecte de la trombina que també inhibeix el factor Xa. En una metanàlisi molt extensa que incorpora tots els assajos clínics sobre síndromes coronàries agudes amb heparina no fraccio-

nada, s'ha demostrat una modesta reducció de risc quan a aquesta heparina s'afegeix aspirina. El requeriment per a mesurar un test de la coagulació com és l'ATPT i els riscos potencials d'hemorràgia són els seus majors problemes.

Heparines de baix pes molecular

El desenvolupament de les heparines de baix pes molecular sembla ser un avenç important en la teràpia anti-trombòtica en les síndromes coronàries agudes. Primerament introduïts a la meitat dels anys 80 per a prevenció de la trombosi venosa profunda postoperativa, les heparines de baix pes molecular proporcionen un perfil farmacodinàmic segur, amb una vida mitjana i un aclariment de fàrmac que es manté constant i independentment de la dosi administrada, i comporta l'avantatge que habitualment no és necessari el monitoratge de l'activitat anticoagulant.

En una gran metanàlisi de tots els assajos clínics que han estudiat les heparines de baix pes molecular en comparació amb l'heparina no fraccionada en pacients amb síndrome coronària aguda tractats amb aspirina, es va obtenir un lleuger benefici respecte a una menor taxa de mort sobtada o infart de miocardi a favor de l'heparina de baix pes molecular amb una diferència en els esdeveniments hemorràgics adversos, però l'efecte no va ser significatiu. Diferències en l'activitat antifactor Xa entre agents com l'enoheparina o la deltaheparina, poden contribuir a explicar discrepàncies en els resultats dels estudis. A dia d'avui, les heparines de baix pes molecular són prescrites primàriament per la seva facilitat de maneig i administració.

Agents antiplaquetaris

Aspirina. - L'aspirina ha estat durant molts anys la teràpia antiplaquetària més utilitzada. Diversos assajos multicèntrics aleatoritzats i metanàlisis han demostrat l'efecte protectiu de l'aspirina. L'aspirina va demostrar reduir el risc de la morbiditat i la mortalitat cardiovascular en estudis de prevenció primària i secundària. La mort per causes cardíaques així com l'infart de miocardi fatal i no fatal es van reduir d'un 50 a un 70% en pacients amb esdeveniments coronaris aguts. En aquest moment, una dosi de 80 a 325 mg per dia és la que es recomana, sabent que dosis més elevades d'aspirina estan associades amb efectes gastrointestinals més freqüents. L'aspirina bloqueja irreversiblement la

ciclooxigenasa plaquetar i, per tant, la síntesi d'un potent activador plaquetari com és el tromboxà A₂. No obstant això, l'aspirina no bloqueja l'activació plaquetària induïda per altres agonistes, tals com la trombina, l'ADP o el col·lagen, i per tant teràpies antiplaquetars més potents s'han introduït més recentment.

Triflusal.- El triflusal és un fàrmac químicament relacionat amb els salicilats i que a l'igual que l'aspirina és un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa tipus I plaquetària, però que ha demostrat un efecte protector sobre la síntesi de prostaciclina a la paret vascular. També inhibeix la fosfodiesterasa de la plaqueta incrementant els nivells intraplaquetaris d'AMPC, així com la síntesi d'òxid nítric (NO) en neutròfils humans (in vitro i ex vivo). El principal metabòlit, l'HTB, amb una vida mitjana de 35 hores en l'home, també és actiu com a antiplaquetari. L'eficàcia clínica de triflusal ha estat demostrada en la prevenció de l'infart de miocardi en malalts amb angina inestable, en la prevenció de les oclusions trombòtiques en cirurgia de by-pass coronari, postangioplastia i en malalts amb cirurgia traumatològica i ortopèdica. Recentment, tres importants estudis multicèntrics internacionals (TIM, TACIP i TAPIRSS), amb un total de més de 4.500 pacients avaluats, han demostrat que triflusal (600 mg/dia) té una eficàcia similar a l'aspirina (300-325 mg/dia) en la prevenció dels accidents trombòtics (mort d'origen vascular, infart de miocardi no-fatal i infart cerebral no-fatal), en malalts en la fase aguda de l'infart de miocardi i en la prevenció secundària de l'infart cerebral, però amb una menor incidència, significativa, pel que fa als efectes secundaris de tipus hemorràgic (hemorràgies cerebrals i sistèmiques greus; 1,9% vs. 4,0%, $p < 0,004$).

Clopidogrel.- El clopidogrel és un derivat tienopiridínic que afecta l'activació ADP dependent del complex glicoproteïna IIb/IIIa i efectivament inhibeix l'agregació plaquetària. L'estudi CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Event) va demostrar que en pacients amb una història d'infart de miocardi, ictus o malaltia arterial perifèrica, el clopidogrel reduïa la presentació d'esdeveniments recurrents isquèmics en quasi un 9% quan es comparava a aspirina utilitzada per si sola. El perfil de seguretat del clopidogrel apareix similar a una dosi mitjana d'aspirina. Aquesta troballa va portar a la presentació de la pregunta clínica respecte a l'eficàcia de la teràpia combinada d'aspirina i clopidogrel en una varietat de síndromes cardiovasculars.

La combinació de clopidogrel i aspirina produeix resultats semblants a la combinació de ticlopidina i aspirina en la prevenció de la trombosi intrastent, però

és tolerada millor i mostra menys efectes adversos. Recentment, l'estudi CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) va demostrar la superioritat de la combinació de clopidogrel més aspirina contra aspirina sola, en pacients amb síndromes coronàries agudes. Els investigadors de l'estudi CURE van reportar sobre més de 12.000 pacients amb síndromes coronàries agudes que van ser assignats aleatòriament a clopidogrel o placebo en addició a aspirina per una durada de 3 a 12 mesos. El resultat primari va ser mort, infart de miocardi no-fatal o ictus. El seguiment a l'acabament va demostrar que la taxa d'esdeveniments primaris en el braç de clopidogrel va ser 9,3 comparat amb 11,4 al placebo, resultats que van ser estadísticament significatius. Interessant va ser el fet que el benefici clínic es va aconseguir als primers dies de tractament, ja que les corbes corresponents a les taxes acumulades per als esdeveniments combinats van començar a divergir en els primers tres dies després d'iniciar el tractament i es van mantenir separades al llarg de l'estudi.

Inhibidors de la glicoproteïna IIb/IIIa

Hi ha una extensa experiència a nivell d'assaig clínic de l'avaluació dels inhibidors de la glicoproteïna IIb/IIIa intravenosos en pacients amb síndrome coronària aguda, sotmesos a processos invasius de revascularització, que ha portat a la seva adopció com una teràpèutica de rutina.

Una metanàlisi de setze assajos clínics realitzats utilitzant antagonistes del receptor IIb/IIIa va descriure una "odds ratio" de 0,76 (interval de confiança 95%, 0,66-0,87) per al risc de mort o d'infart de miocardi no-fatal, i van trobar resultats similars per a pacients amb o sense síndromes coronàries agudes. Diversos assajos clínics amb diferents inhibidors del receptor IIb/IIIa van demostrar beneficis clínics consistents dins del context de les intervencions coronàries percutànies. A diferència dels antagonistes del receptor IIb/IIIa d'utilització intravenosa, les dades sobre els antagonistes d'utilització oral no són favorables.

NOVES ESTRATÈGIES ANTITROMBÒTIQUES

Recentment, els nous abordatges que s'estan desenvolupant per a la prevenció de la trombosi coronària i el seu tractament, tenen com a diana la via del factor tissular o tromboplastina. A causa de la posició clau que té el factor tissular

com a iniciador de la via extrínseca de la coagulació que culmina en la formació dels trombes després d'una lesió a la paret vascular, estratègies com anticossos específics contra factor tissular, inhibidors del factor VIIa, o del Xa, o les formes recombinatòries d'inhibidors de la via del factor tissular poden aportar sobre les teràpies convencionals, almenys de forma teòrica, una diana molt més certa a la cascada de la coagulació. Altres estratègies, encara en la fase preclínica de desenvolupament, són els inhibidors del receptor GPIb, anti-FVW, inhibidors del receptor d'ADP tipus P2T o els donants de NO.

Diversos inhibidors de la via del factor tissular han estat ja investigats en assajos clínics. La farmacocinètica i la seguretat d'una forma recombinatòria de factor VIIa amb el seu lloc actiu bloquejat (FFR-rFVIIa) després de dosi tipus bols en individus sans, ha estat recentment reportat. A més, la seguretat de l'administració de dosi creixents de FFR-rFVIIa s'està investigant en un assaig clínic que s'anomena ASIS.

Els inhibidors directes del factor Xa s'està estudiant en l'estudi XaNADU-ACS. Un inhibidor del factor X indirecte, el pentasacàrid derivat de l'heparina, fondaparinux, ha demostrat que actua a les dues vies de la coagulació, inhibeix selectivament al factor Xa i presenta un enllaç d'alta afinitat a l'antitrombina III, inhibint la generació de trombina i la formació i el creixement del trombe. Amb fondaparinux s'ha descrit una clara dosi-dependència en el seu efecte de prevenció de la trombosi venosa, així com a la incidència d'hemorràgia. Diversos estudis de fase II i III han estat recentment completats i descriuen que fondaparinux és el primer antitrombòtic que demostra un benefici significatiu sobre les heparines de baix pes molecular per a la prevenció del trombembolisme venós a tres tipus de cirurgia ortopèdica, la fractura de maluc, el canvi de maluc i la cirurgia de genoll. La reducció de risc és relativa a la cirurgia major ortopèdica tant a distal com a proximal trombosi venosa profunda: va ser d'un 50% quan es compara amb l'heparina de baix pes molecular.

Malgrat els seus potents efectes anticoagulants i els resultats positius en estudis de petit format en humans, la primera generació d'inhibidors de la trombina van fallar en proporcionar un benefici significatiu comparat amb l'heparina als estudis a gran escala aleatoritzats. En general, l'administració de l'inhibidor de la trombina demostra un efecte significatiu durant el període d'administració que no es manté posteriorment i, per tant, una forma oral de compostos amb efectes antitrombina directes permetent el tractament prolongat ha estat l'ob-

jecte d'una investigació molt activa. El primer d'aquest nou tipus d'antitrombines que ha assolit l'estadi clínic és el ximelagatran, format per la modificació química del megalatran. El ximelagatran va demostrar un efecte potent en la inhibició directa i irreversible de la trombina en models animals i en trombosi humana. El ximelagatran que és actiu amb administració oral, sembla un fàrmac prometedor per a la inhibició a llarg termini de la trombina en la prevenció tant de trombosi arterial com venosa, i pot resoldre l'efecte rebotant evidenciat després de la discontinuïtat de l'administració parental de la primera generació d'inhibidors de la trombina.

L'experiència clínica amb ximelagatran inclou més de 20.000 pacients que han participat o s'han reclutat a diferents assajos clínics, on es comparaven aquest fàrmac d'utilització oral amb heparines de baix pes molecular en la prevenció o tractament de la trombosi venosa profunda o de l'embolisme pulmonar després d'una intervenció ortopèdica major. El ximelagatran va demostrar una reducció relativa en la incidència de trombosi venosa profunda i d'embolisme pulmonar després de cirurgia de genoll.

Referències

- ALFÓN, J.; GUASCH, J.F.; BERROZPE, M.; BADIMON, L.: *Nitric oxide synthase II (NOSII) gene expression correlates with atherosclerotic intimal thickening. Preventive effects of HMG-CoA reductase inhibitors.* *Atherosclerosis* 145: 325-331; 1999.
- ALFÓN, J.; PUEYO-PALAZÓN, C.; ROYO, T.; BADIMON, L.: *Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model.* *Thrombosis and Haemostasis* 81: 822-827; 1999.
- ALFÓN, J.; ROYO, T.; GARCÍA-MOLL, X.; BADIMON, L.: *Platelet deposition on eroded vessel wall at stenotic shear rate is inhibited by lipidlowering treatment with atorvastatin.* *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 19: 1812-1817; 1999.
- ANTMAN, E.M.; COHEN, M.; RADLEY, D., ET AL.: *Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11-B-ESSENCE meta-analysis.* *Circulation* 100 (15): 1602-1608; 1999.
- BADIMON, J.J.; FUSTER, V.; CHESEBRO, J.; BADIMON, L.: *Coronary Atherosclerosis. A Multifactorial Disease.* *Circulation* 87: 3-16; 1993.

- BADIMON, J.J.; LETTINO, M.; TOSCHI, V.; FUSTER, V.; BERROZPE, M.; CHESEBRO, J.H.; BADIMON, L.: *Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques. Effects of TFPI on plaque thrombogenicity under flow conditions.* *Circulation* 99: 1780-1787; 1999.
- BADIMON, L.: *Endotelio, trombosis y arteriosclerosis.* *Haematologica* 83 (sup. 1): 227-282; 1998.
- BADIMON, L.; BADIMON, J.J.; TURITTO, V.E.; FUSTER, V.: *Role of von Willebrand factor in mediating platelet-vessel wall interaction at low shear rate; the importance of perfusion conditions.* *Blood* 73: 961-967; 1989.
- BADIMON, L.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; ROYO, T.; LASSILA, R.; BADIMON, J.J.: *A sudden increase in plasma epinephrine levels transiently enhances platelet deposition on severely damaged arterial wall. Studies in a porcine model.* *Thrombosis and Haemostasis* 82: 1736-1742; 1999.
- BADIMON, L.: *Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Papel de la rotura de la placa arteriosclerótica.* *Revista Española de Cardiología* I (sup. B): 2B-13B; 2001.
- BADIMON, L.; VILAHUR, G.; SÁNCHEZ, S.; DURAN, X.: *Atheromatous plaque formation and thrombogenesis: formation, risk and therapeutic approaches.* *European Heart Journal* 3 (suppl. 1): I16-I22; 2001.
- BADIMON, L.: *Atherosclerosis and thrombosis. Lessons from animal models.* *Thrombosis and Haemostasis* 86: 356-365; 2001.
- BADIMON, L.: *New challenges in the etiopathogenesis of atherothrombosis.* *Cerebrovascular Diseases* 11: 80-84; 2001.
- BADIMON, L.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.: *Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos.* *Revista Española de Cardiología* 55 (sup. 1): 17-26; 2002.
- BADIMON, L.; BADIMON, J.J.; FUSTER, V.: *Pathophysiology of arterial thrombosis.* In: *Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders.* Eds. Gresele, P.; Page, C.P.; Fuster, V.; Vermynen, J. Cambridge University Press, U.K., pág. 727-737; 2002.
- BERTRAND, M.E.; RUPPRECHT, H.J.; URBAN, P.; GERSHLICK, A.H.: *Investigators f: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS).* *Circulation* 102 (6): 624-629; 2000.
- BRAUN-DULLAEUS, R.C.; MANN, M.J., DZAU, V.J.: *Cell cycle progression. New therapeutic target for vascular proliferative disease.* *Circulation* 98: 82-89; 1998.
- BRAUNWALD, E.; ANTMAN, E.M.; BEASLEY, J.W., ET AL.: *ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of patients With Unstable Angina).* *Journal of the American College of Cardiology* 36 (3): 970-1062; 2000.
- CAPRIE.: *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events.* CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 348 (9038): 1329-1339; 1996.
- COLOMÉ, C.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; VIDAL, F.; DE CASTELLARNAU, C.; BADIMON, L.: *Small oxidative changes in atherogenic LDL concentrations irreversibly regulate adhesiveness of human endothelial cells: effect of the lazaroïd U74500A.* *Atherosclerosis* 149: 295-302; 2000.
- *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.* Antiplatelet Trialists' Collaboration. *British Medical Journal* 308 (6921): 81-106; 1994.
- COLLER, B.S.: *Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions.* *Thromb Haemost* 86 (1): 427-443; 2001.
- CRUZ-FERNÁNDEZ, J.M.; LÓPEZ-BESCOS, L.; GARCÍA-DORADO, D.; LÓPEZ GARCÍA-ARANDA, V.; CABADES, A.; MARTÍN-JADRADO, L.; VELASCO, J.A.; CASTRO-BEIRAS, A.; TORRES, F.; MARFIL, F.; NAVARRO, E.: *Randomized comparative trial of trifusal and aspirin following acute myocardial infarction.* *European Heart Journal* 21: 457-465; 2000.
- EIKELBOOM, J.W.; ANAND, S.S.; MALMBERG, K.; WEITZ, J.I.; GINSBERG, J.S.; YUSUF, S.: *Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis.* *Lancet* 355: 1936-1942; 2000.
- *Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation.* The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *New England Journal of Medicine* 345 (7): 494-502; 2001.
- *Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction.* *Lancet* 358 (9282): 605-613; 2001.
- ERHARDTSEN, E.; NILSSON, P.; JOHANNESSEN, M.; THOMSEN, M.S.: *Pharmacokinetics and safety of FFR-rFVIIa after single doses in healthy subjects.* *Journal Clinical Pharmacology* 41 (8): 880-885; 2001.

- ERIKSSON, B.I.; BAUER, K.A.; LASSEN, M.R.; TURPIE, A.G.: *Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery*. New England Journal of Medicine 345: 1298-1304; 2001.
- FERNÁNDEZ-ORTIZ, A.; BADIMON, J.J.; FALK, E.; FUSTER, V.; MEYER, B.; MAILHAC, A.; WENG, D.; SHAH, P.K.; BADIMON, L.: *Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture*. Journal of the American College of Cardiology, 23, 7: 1562-1569; 1994.
- FREEMAN, M.W.: *Macrophage scavenger receptors*. Current Opinion in Lipidology 5: 143-148; 1994.
- FUSTER, V.; BADIMON, L.; BADIMON, J.J.; CHESEBRO, J.H.: *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part I)*. New England Journal of Medicine 326: 242-250; 1992.
- FUSTER, V.; BADIMON, L.; BADIMON, J.J.; CHESEBRO, J.H.: *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part II)*. New England Journal of Medicine 326: 310-318; 1992.
- GEORGES, S.J.: *Tissue inhibitors of metalloproteinases and metalloproteinases in atherosclerosis*. Current Opinion in Lipidology 9: 413-423; 1998.
- GROUP SSSS: *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease*. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 344: 1383-1389; 1994.
- HAYES, R.; CHESEBRO, J.H.; FUSTER, V.; DANGAS, G.; FALLON, J.T.; SHARMA, S.K.; COLLIER, B.S.; BADIMON, L.; MARMUR, J.D.; BADIMON, J.J.: *Antithrombotic effects of Abciximab*. American Journal of Cardiology 85: 1167-1172; 2000.
- KONG, D.F.; CALIFF, R.M.; MILLER, D.P. ET AL.: *Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease*. Circulation 98 (25): 2829-2835; 1998.
- LEVI, M.; DORFFLE-MELLY, J.; JOHNSON, G.J.; DROUET, L.; BADIMON, L.: *Usefulness and limitations of animal models of venous thrombosis*. Thrombosis and Haemostasis 86: 1331-1333; 2001.
- LINCOFF, A.M.; CALIFF, R.M.; TOPOL, E.J.: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease*. Journal of the American College of Cardiology 35 (5): 1103-1115; 2000.
- LLORENTE-CORTÉS, V.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BADIMON, L.: *Esterylated cholesterol accumulation induced by aggregated LDL is reduced by HMG-CoA reductase inhibitors in human vascular smooth muscle cells*. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 18: 738-746; 1998.
- LLORENTE-CORTÉS, V.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BADIMON, L.: *Differential cholesteryl ester accumulation in two human vascular smooth muscle cell subpopulations exposed to aggregated LDL: Effect of PDGF-stimulation and HMG-CoA reductase inhibition*. Atherosclerosis 144 (2): 335-342; 1999.
- LLORENTE-CORTÉS, V.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BADIMON, L.: *LDL receptor-related protein mediates uptake of aggregated LDL in human vascular smooth muscle cells*. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 20: 1572-1579; 2000.
- LLORENTE-CORTÉS, V.; OTERO, M.; HURT-CAMEJO, E.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BADIMON, L.: *Human coronary smooth muscle cells uptake versican-modified LDL through both the low density lipoprotein receptor-related protein and the LDL receptor*. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 22: 387-393; 2002.
- LLORENTE-CORTÉS, V.; OTERO-VIÑAS, M.; BADIMON, L.: *Differential role of heparan sulfate proteoglycans on aggregated LDL uptake in human vascular smooth muscle cells and mouse embryonic fibroblasts*. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 22: 1905-1911; 2002.
- LLORENTE-CORTÉS, V.; OTERO-VIÑAS, M.; SÁNCHEZ, S.; RODRÍGUEZ, C.; BADIMON, L.: *LDL up-regulates Low density lipoprotein receptor-related protein expression in vascular smooth muscle cells. Possible involvement of sterol regulatory element binding protein-2-dependent mechanism*. Circulation 106: 3104-3110; 2002.
- MAILHAC, A.; BADIMON, J.J.; FALLON, J.T.; FERNÁNDEZ-ORTIZ, A.; MEYER, B.; CHESEBRO, J.H.; FUSTER, V.; BADIMON, L.: *Effect of an eccentric severe stenosis on fibrin(ogen) deposition on severely damaged vessel wall in arterial thrombosis. Relative contribution of fibrin(ogen) and platelets*. Circulation 90: 988-996; 1994.
- MALLAT, Z.; HUGEL, B.; O'HAN, J.; LESÈCHE, G.; FREYSSINET, J.-M.; TEDGUI, A.: *Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques. A role for apoptosis in plaque thrombogenicity*. Circulation 99: 348-353; 1999.
- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BERROZPE, M.; VARELA, O.; BADIMON, L.: *Heterogeneity of smooth muscle cells (SMC) in advanced human atherosclerotic plaques: intimal SMC expressing a fibroblast surface protein are highly activated by platelet-released products*. European Journal of Clinical Investigation 31: 939-949; 2001.
- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; ALFÓN, J.; BERROZPE, M.; BADIMON, L.: *HMG-CoA reductase inhibitors reduce vascular monocyte chemotactic protein-1*

- expression in early lesions from hypercholesterolemic swine independently of their effect on plasma cholesterol levels. *Atherosclerosis* 159: 27-33; 2001.
- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; RAPOSO, B.; RODRÍGUEZ, C.; BADIMON, L.: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs. Balance between transcriptional and post-transcriptional regulation. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 21: 804-809; 2001.
 - MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; RIUS, J.; CASTELLÓ, A.; CASES-LANGHOFF, C.; BADIMON, L.: Neuron-derived orphan receptor-1 (NOR-1) modulates vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation Research* 92: 96-103; 2003.
 - MATÍAS-GUIU, J.; FERRO, J.M.; ÁLVAREZ-SABIN, J.; TORRES, E.; DOLORES JIMÉNEZ, M.; LAGO, A.; MELO, T.: Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: The TACIP study, a randomized, double-blind multicenter trial. *Stroke* 34: 840-848; 2003.
 - MCNEELY, W.; GOA, K.L.: Triflusal. *Drugs* 55: 823-833; 1998.
 - MERINO, A.; COHEN, M.; BADIMON, J.J.; FUSTER, V.; BADIMON, L.: Synergistic action of severe wall injury and shear forces on thrombus formation in arterial stenosis: definition of a thrombotic shear rate threshold. *Journal of the American College of Cardiology* 24: 1091-1094; 1994.
 - MEYER, B.; BADIMON, J.J.; MAILHAC, A.; FERNÁNDEZ-ORTIZ, A.; CHESEBRO, J.H.; FUSTER, V.; BADIMON, L.: Inhibition of growth of thrombus on fresh mural thrombus: targeting optimal therapy. *Circulation* 90: 2432-2438; 1994.
 - MEYER, B.J.; BADIMON, J.J.; CHESEBRO, J.H.; FALLON, J.T.; FUSTER, V.; BADIMON, L.: Dissolution of mural thrombus by specific thrombin inhibition with r-hirudin: comparison with Heparin and Aspirin. *Circulation* 97: 681-685; 1998.
 - O'MALLEY, J.P.; MASLEN, C.L.; ILLINGWORTH, D.R.: Angiotensin-converting enzyme and cardiovascular disease risk. *Current Opinion in Lipidology* 10: 407-415; 1999.
 - OLER, A.; WHOOLEY, M.A.; OLER, J.; GRADY, D.: Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 276 (10): 811-815; 1996.
 - PATRONO, C.; COLLIER, B.; DALEN, J.E.; ET AL.: Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *CHEST* 119 (1 Suppl): 39S-63S; 2001.
 - RIDKER, P.; HENNEKENS, C.; ROITMAN-JOHNSON, B.; STAMFER, M.; ALLEN, J.: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351: 88-92; 1998.
 - RODRÍGUEZ-SINOVAS, C.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; SÁNCHEZ-GÓMEZ, S.; BADIMON, L.: LDL downregulate CYP51 in vascular endothelial cells and in the arterial wall through a SREBP-2 dependent mechanism. *Circulation Research* 88: 268-274; 2001.
 - RODRÍGUEZ, C.; RAPOSO, B.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; CASANÍ, L.; BADIMON, L.: LDL downregulate lysyl oxidase in vascular endothelial cells and in the arterial wall. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 22: 1409-1414; 2002.
 - RODRÍGUEZ, C.; RAPOSO, B.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; LLORENTE-CORTÉS, V.; VILAHUR, G.; BADIMON, L.: Modulation of ERG25 expression by LDL in vascular cells. *Cardiovascular Research* 58: 178-185; 2003.
 - ROQUE, M.; BADIMON, L.; BADIMON, J.J.: Pathophysiology of unstable angina. *Thrombosis Research* 95: V5-V14; 1999.
 - ROYO, T.; VIDAL, M.; BADIMON, L.: Purification of the porcine platelets GP IIb/IIIa complex and propeptide of von Willebrand factor. *Thrombosis and Haemostasis* 80 (2): 302-309; 1998.
 - ROYO, T.; VIDAL, M.; BADIMON, L.: Porcine platelet von Willebrand Antigen II (vW AgII): Inhibitory effect on collagen induced aggregation and comparative distribution with human platelets. *Thrombosis and Haemostasis* 80: 677-685; 1998.
 - ROYO, T.; ALFÓN, J.; BERROZPE, M.; BADIMON, L.: Effect of gemfibrozil on peripheral atherosclerosis and platelet activation in a pig model of hyperlipidemia. *European Journal of Clinical Investigation* 30: 843-852; 2000.
 - ROYO, T.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; VILAHUR, G.; BADIMON, L.: Differential intracellular trafficking of von Willebrand factor (vWF) and vWF propeptide in cells lacking Weibel-Palace bodies. *Atherosclerosis* 167: 55-63; 2003.
 - TOSCHI, V.; GALLO, R.; LETTINO, M.; FALLON, J.T.; GERTZ, S.D.; FERNÁNDEZ-ORTIZ, A.; CHESEBRO, J.H.; BADIMON, L.; NEMERSON, Y.; FUSTER, V.; BADIMON, J.J.: Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 95: 594-599; 1997.
 - VARELA, O.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BADIMON, L.: Smooth muscle cells response to alpha-thrombin depends on its arterial origin: comparison among different species. *European Journal of Clinical Investigation* 28: 313-323; 1998.

- VIDAL, F; COLOMÉ, C.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BADIMON, L.: *Atherogenic concentrations of native low density lipoproteins downregulate nitric oxide synthase mRNA and protein levels in endothelial cells*. European Journal of Biochemistry 252: 378-384; 1998.
- YUSUF S.; SLEIGHT, P; POGUE, J.; BOSCH, J.; DAVIES, R.; DAGENAIS, G.: *Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. New England Journal of Medicine 342: 145-153; 2000.