



**XVII CONGRESO CHILENO DE HEMATOLOGIA
VII CONGRESO DE MEDICINA TRANSFUSIONAL
27 al 30 de Octubre, Coquimbo**



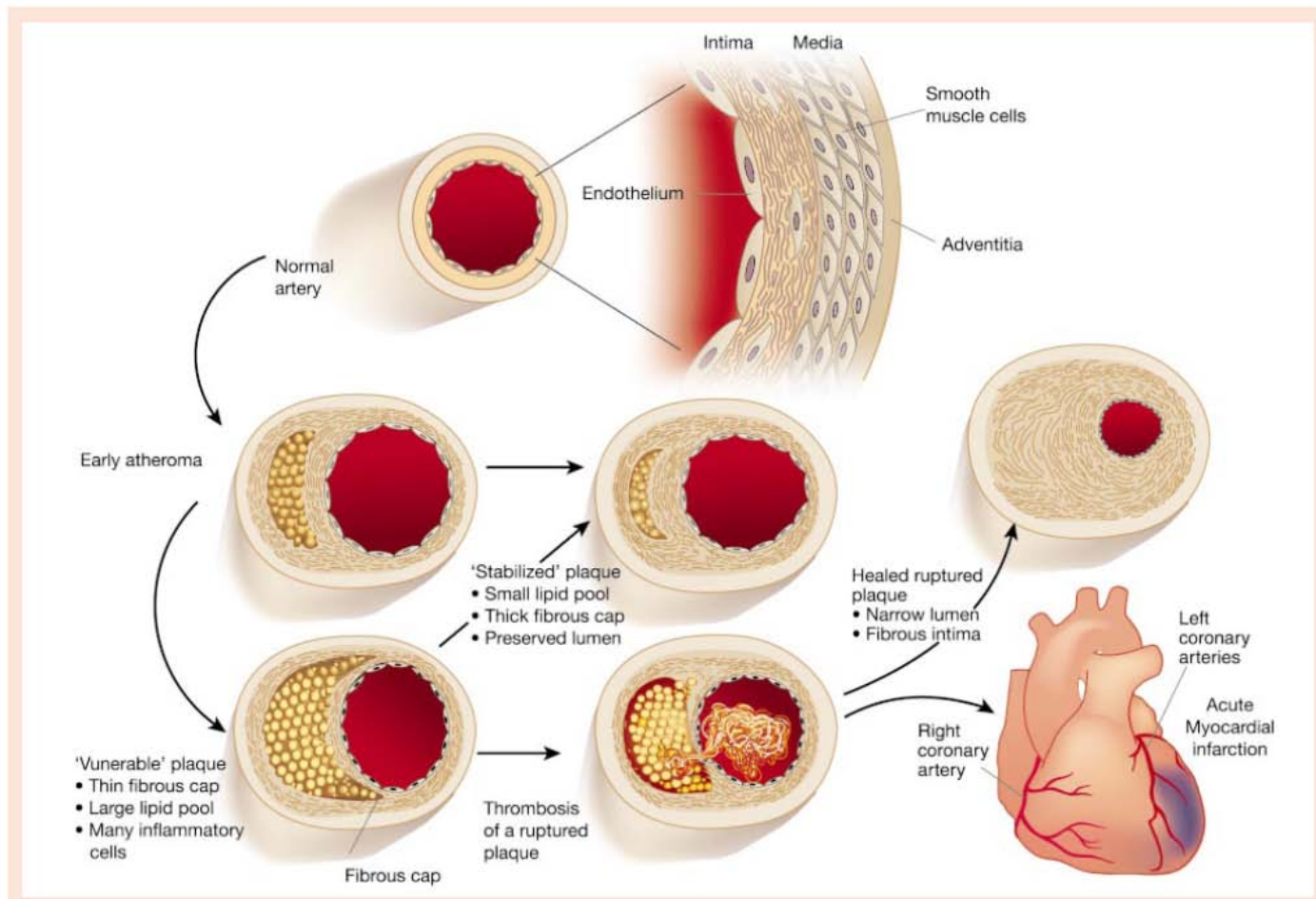
Papel de las Plaquetas en la Aterotrombosis

Dr. Jaime Pereira G.

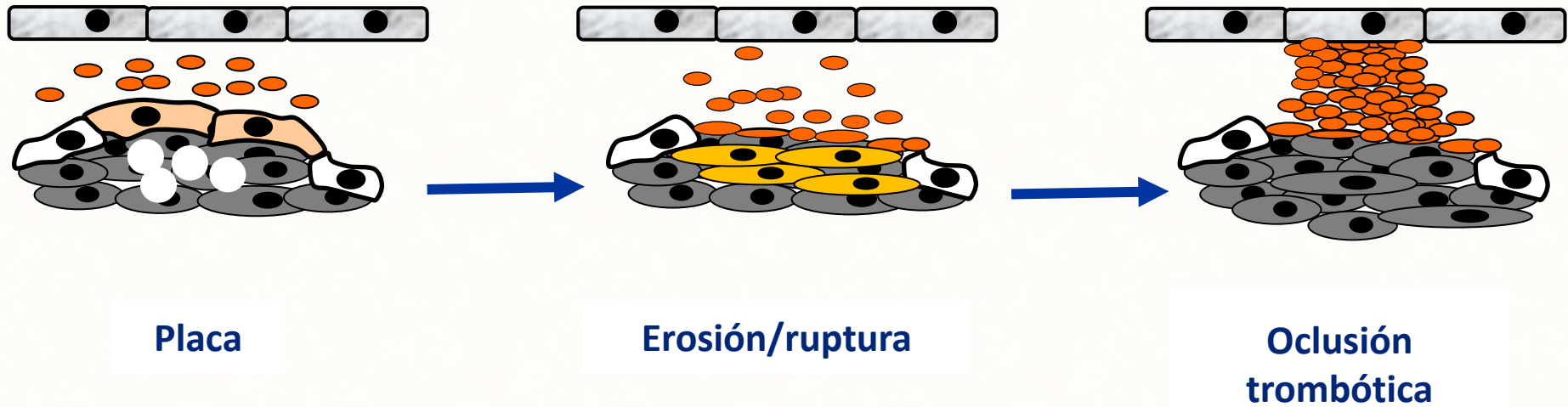
**Departamento de Hematología-Oncología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile**

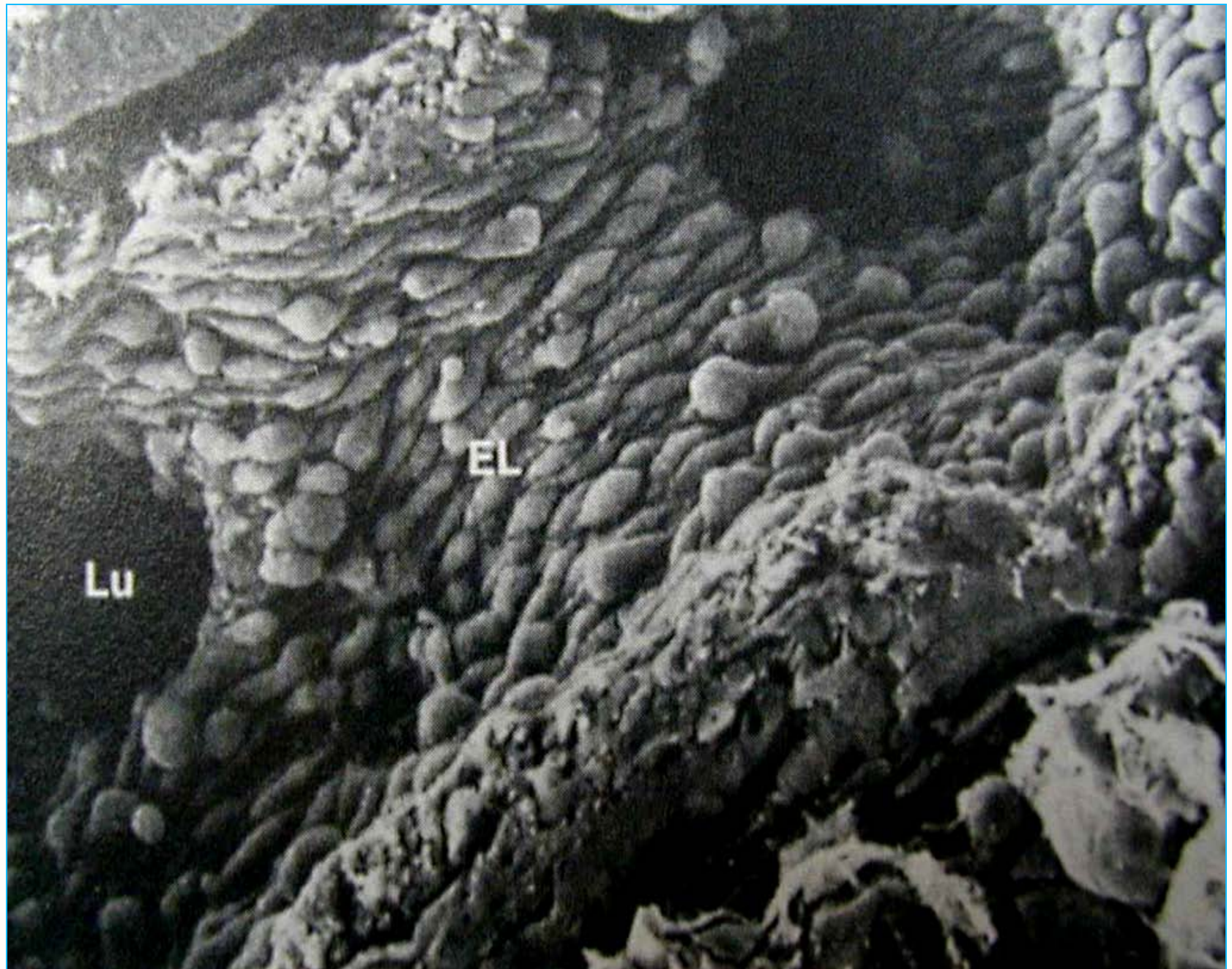
Atherosclerosis

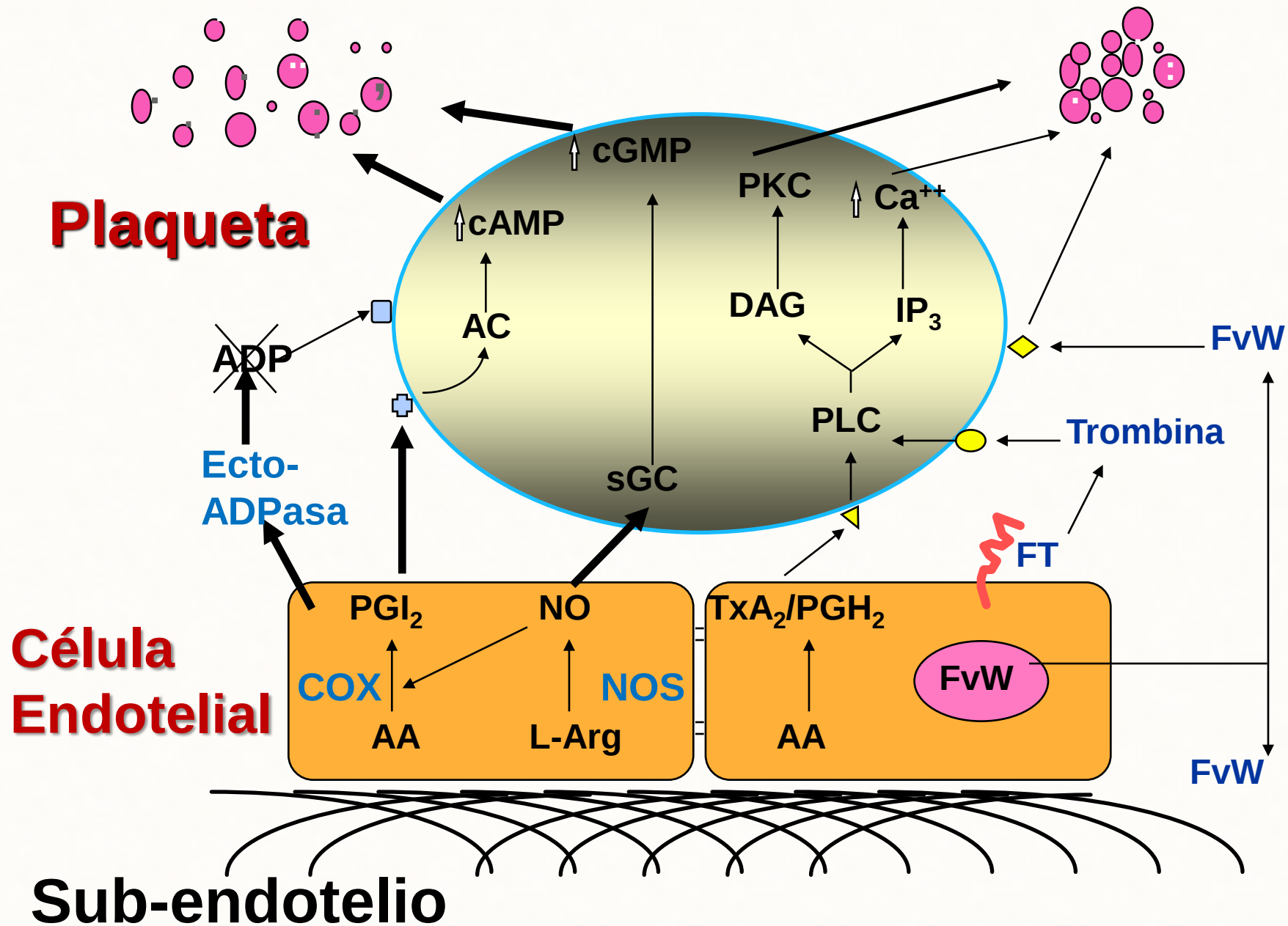
Enfermedad inflamatoria sistémica que se caracteriza por la acumulación de células inflamatorias en la íntima de las arterias grandes.



Papel “clásico” de las plaquetas en la aterosclerosis







Plaquetas y Aterotrombosis

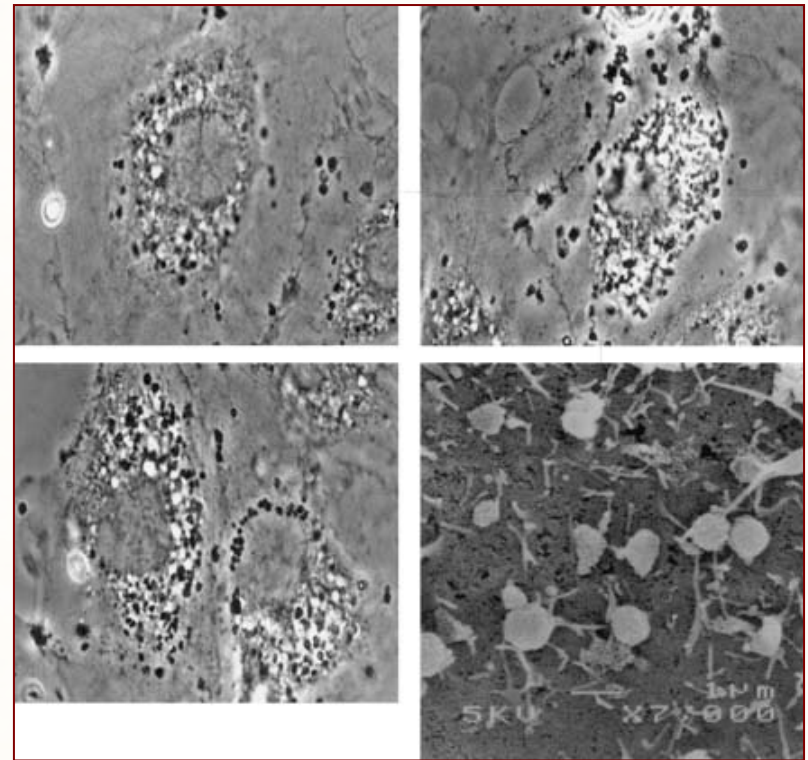
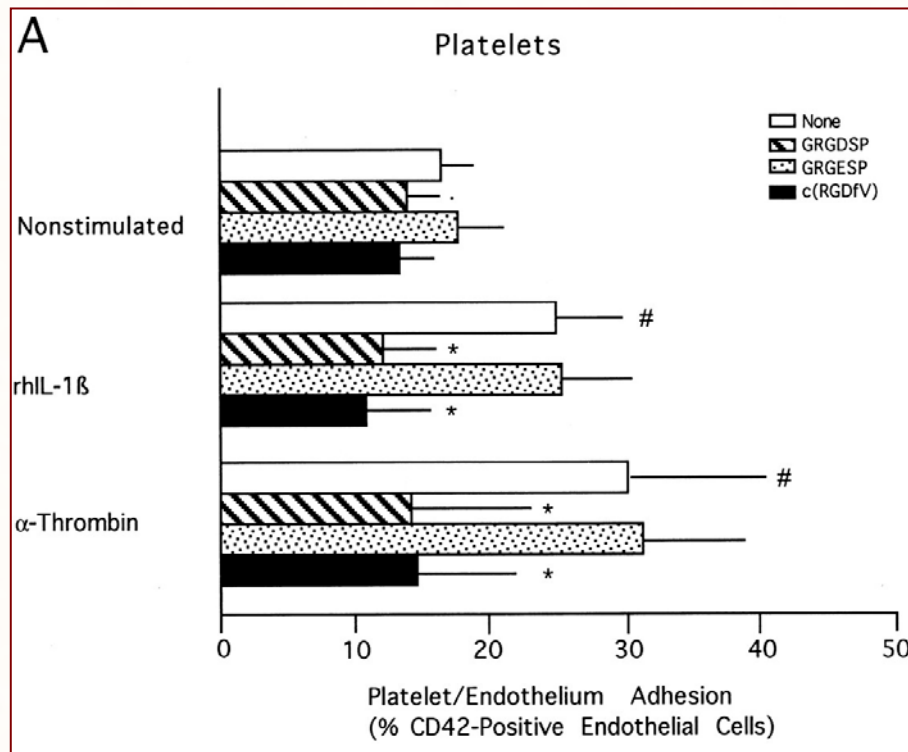
- Los mecanismos que determinan la interacción entre las plaquetas y las estructuras subendoteliales se conocen extensamente
- El papel de las plaquetas en las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis (IAM, AVC etc.) es ampliamente reconocido y muy estudiado
- Sin embargo, la participación de las plaquetas en las etapas iniciales de la aterosclerosis ha sido controvertida y sólo recientemente aceptada.
- RAZONES.....

Interacción de las plaquetas con las células endoteliales

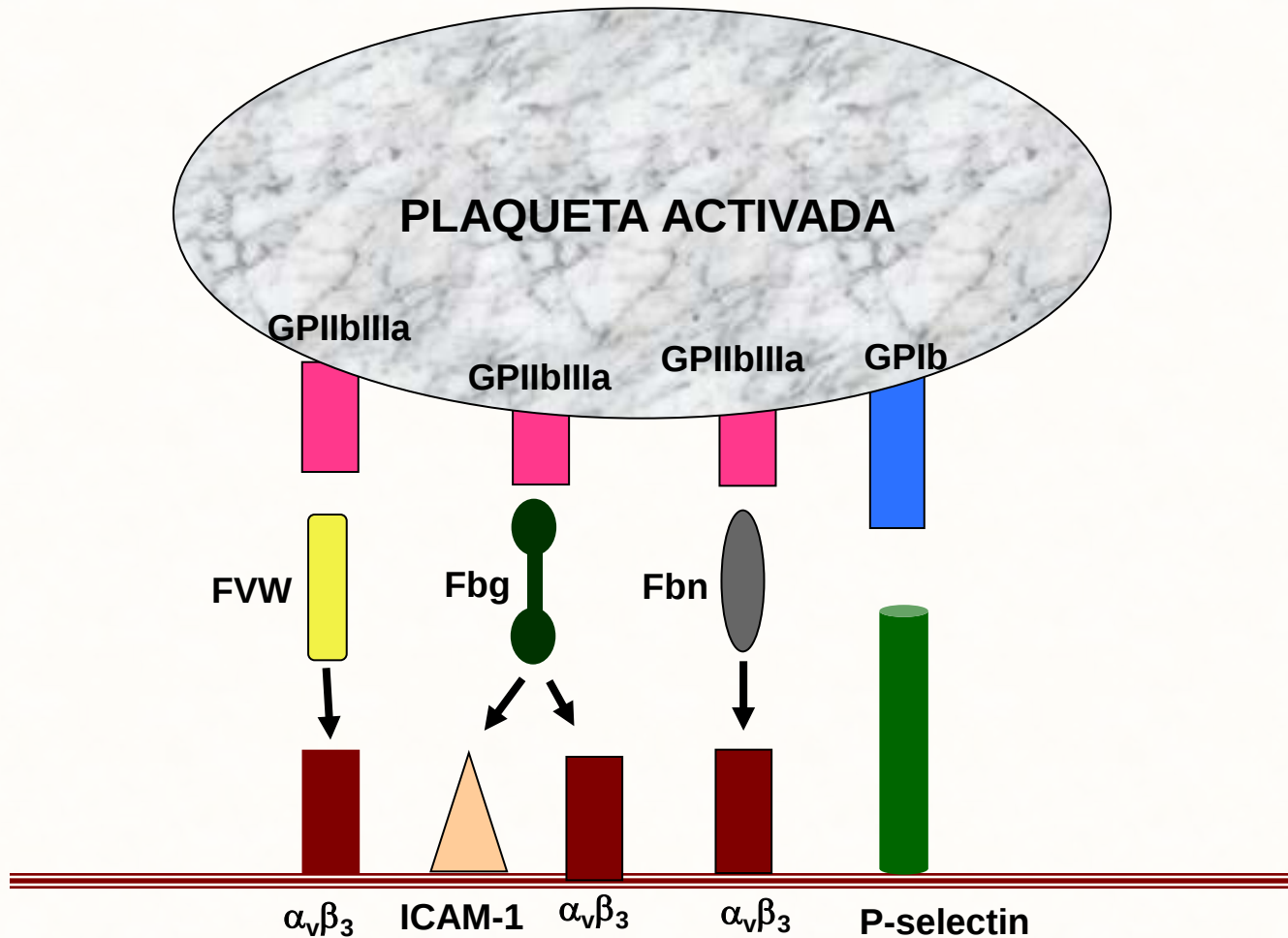
- Es posible?
- Cómo?
- Consecuencias?

Las plaquetas se unen directamente a las células endoteliales *in vitro* e *in vivo*.

- In vitro

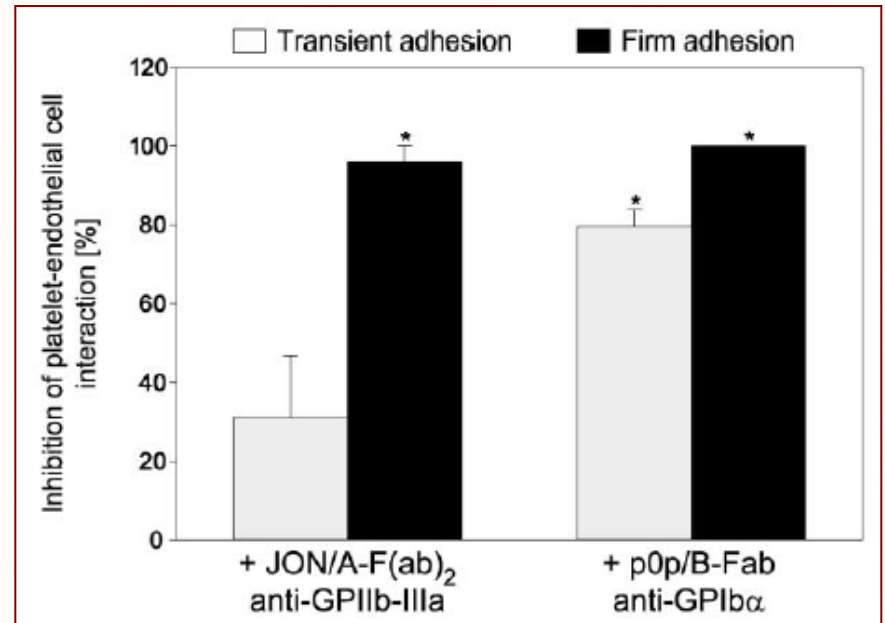
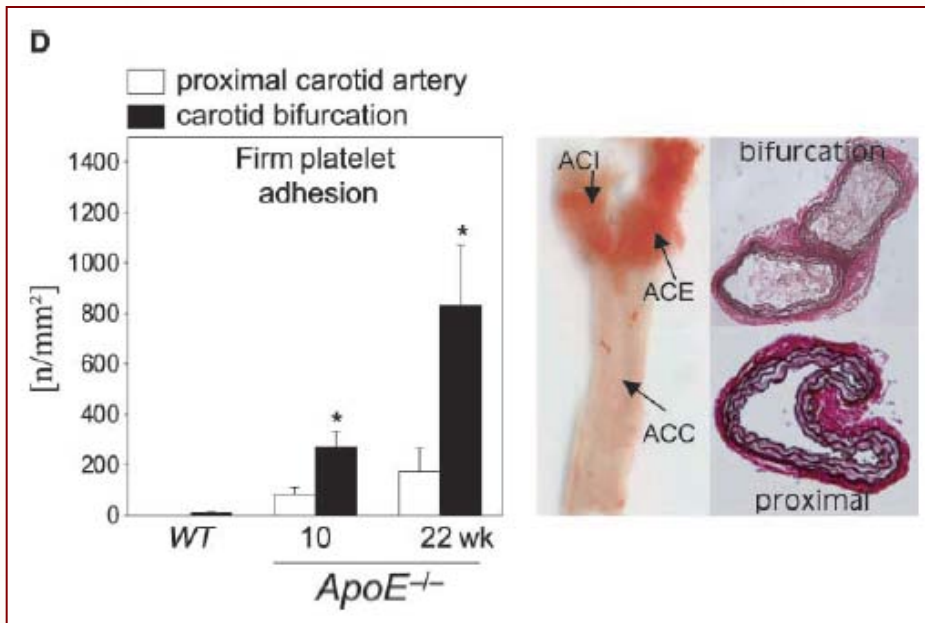


Adhesión de plaquetas activadas a HUVEC



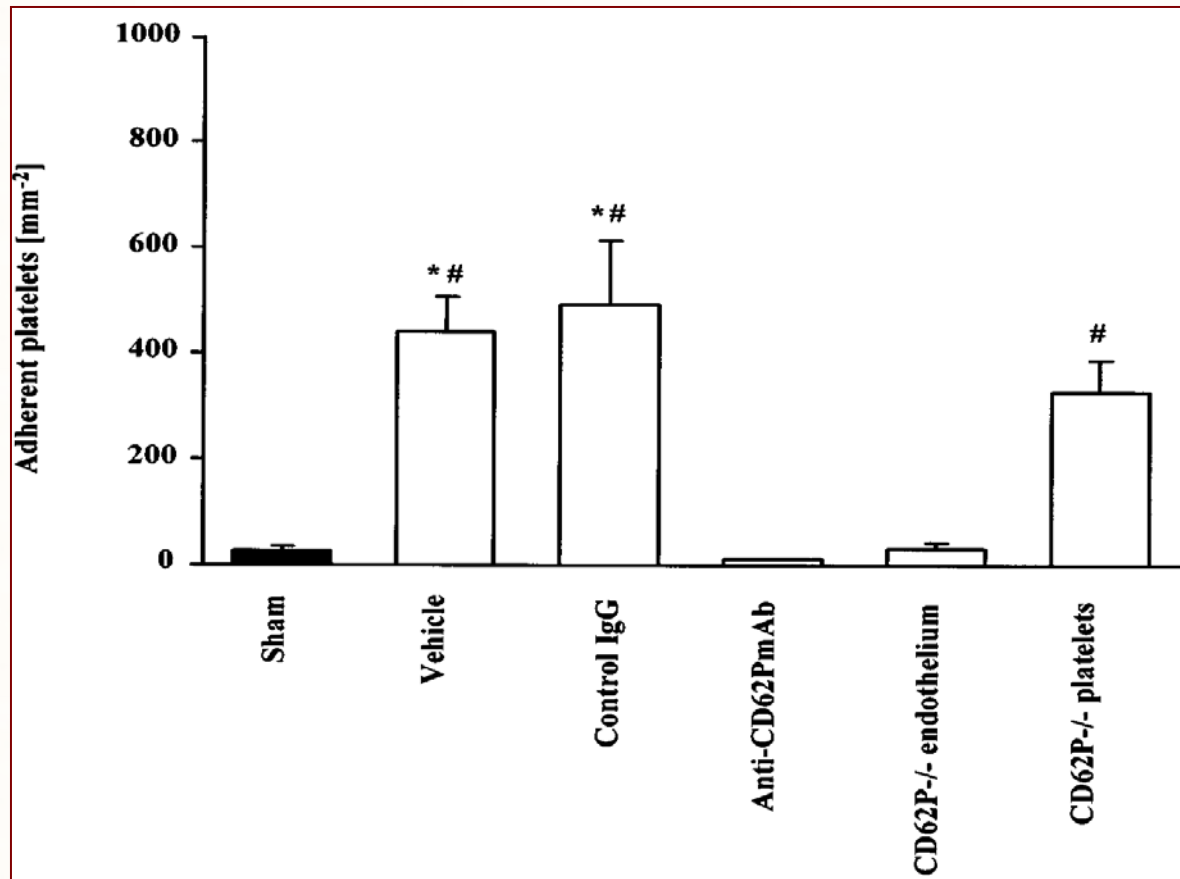
Las plaquetas se unen directamente a las células endoteliales *in vitro* e *in vivo*.

- In vivo



J Exp Med 2002; 196: 887.

Adhesión de plaquetas en reposo a CE dañadas/activadas

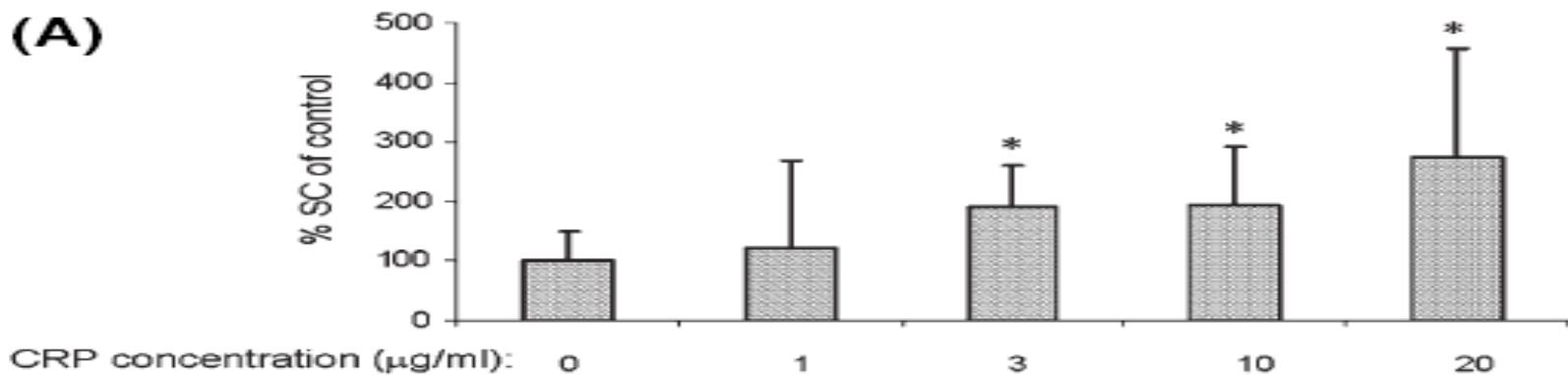


Blood 1998; 92: 507.

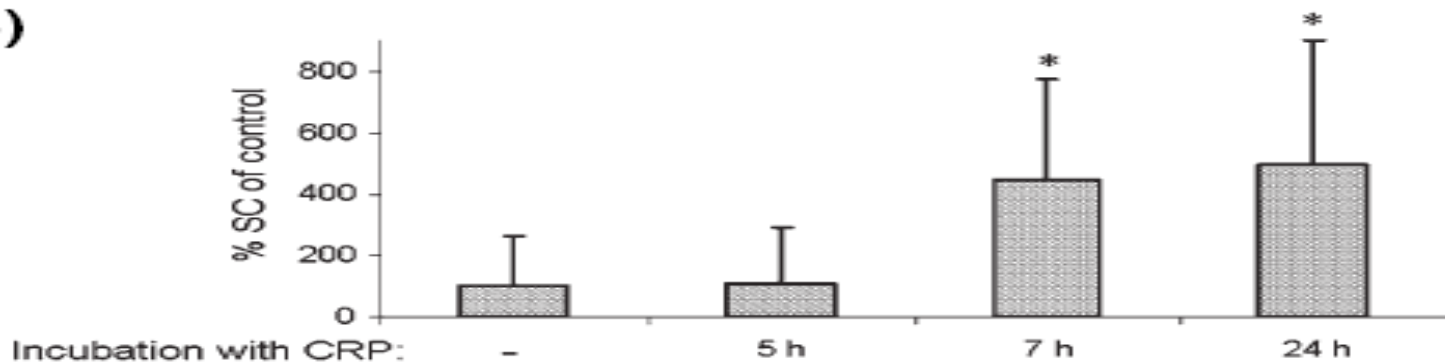
Adhesión de plaquetas en reposo a CE dañadas/activadas

G. Yaron *et al*

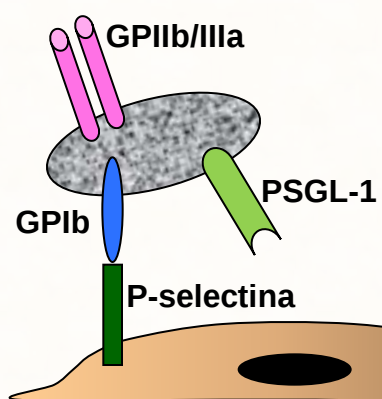
(A)



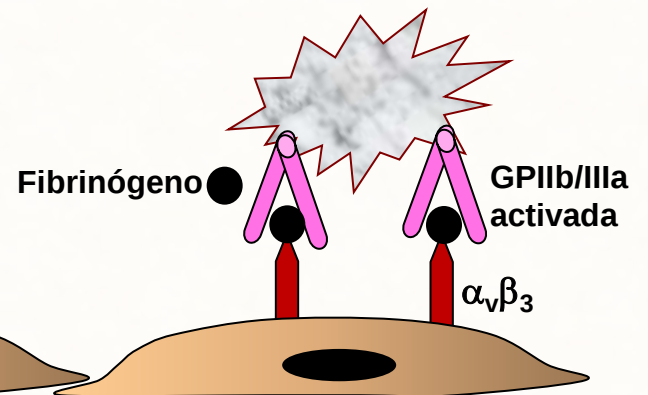
(B)



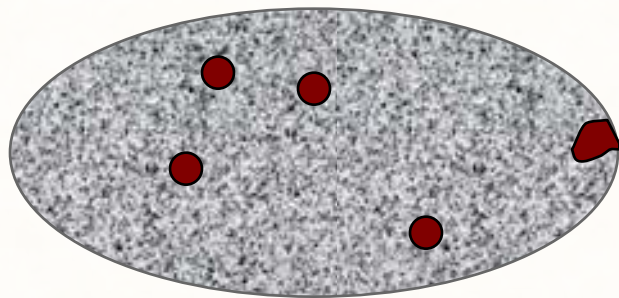
“Rolling”



Adhesión irreversible



Proteínas de los gránulos alfa de las plaquetas



Prot. plasmáticas

Albúmina
IgG
Fibrinógeno
Factor V
FvW
Etc.

Prot. plaquetarias

FP4
 β -TG

Reparación tisular

PDGF
PDAF
PDEGF
TGF-alfa
TGF-beta
H-FGF

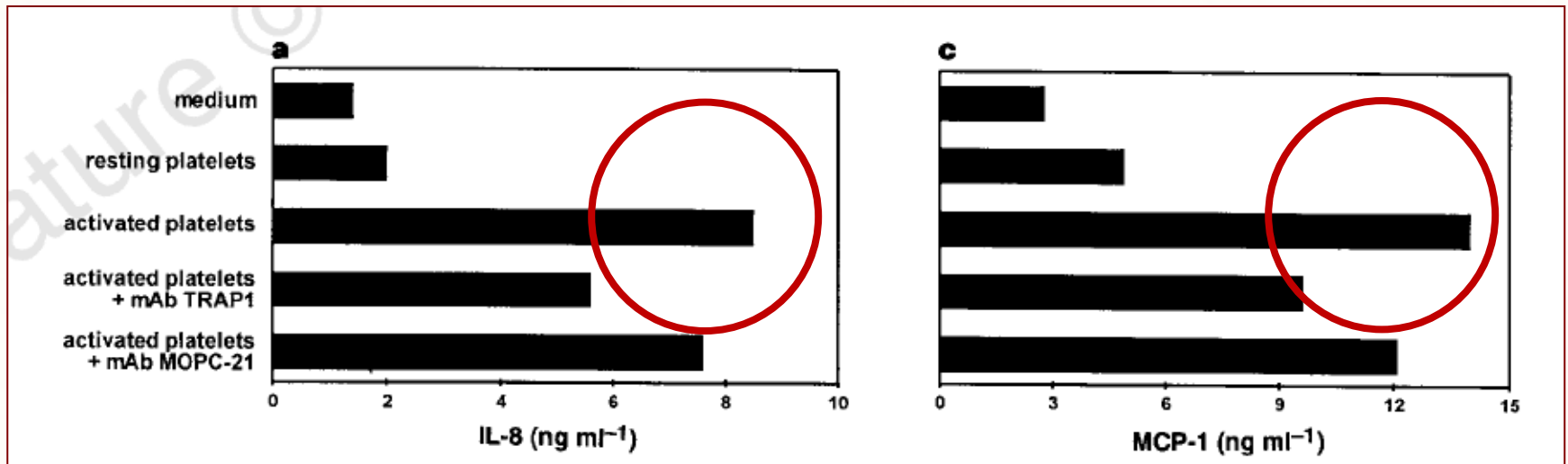
Inflamación

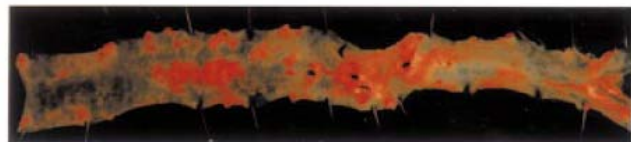
RANTES
ENA-78
SDF-1
II-1 β
CD40L

Quimioquinas con efecto sobre las células endoteliales

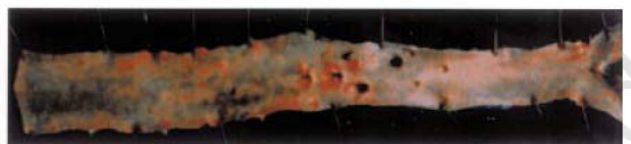
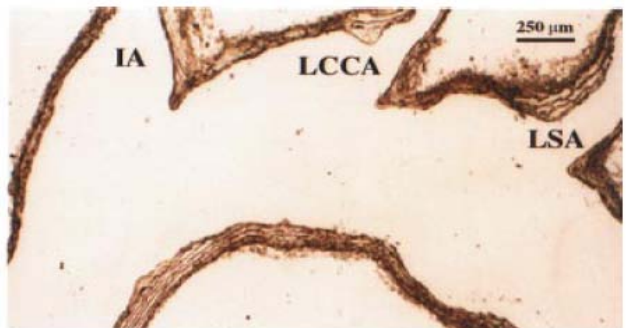
Quimioquina	Receptor
MCP-1	CCR2
IL-8	CXCR2
TARC/MDC	CCR4
Fractalquina	CX3CR4
RANTES	CCR1/CCR5
PF4	?
CXCL7 (NAP-2)	CXCR2
SDF-1 α	CXCR4

CD40L plaquetario induce secreción de MCP-1 e IL-8 por las células endoteliales

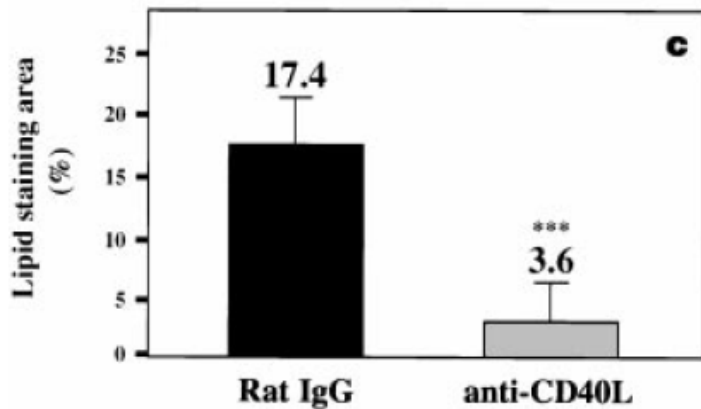
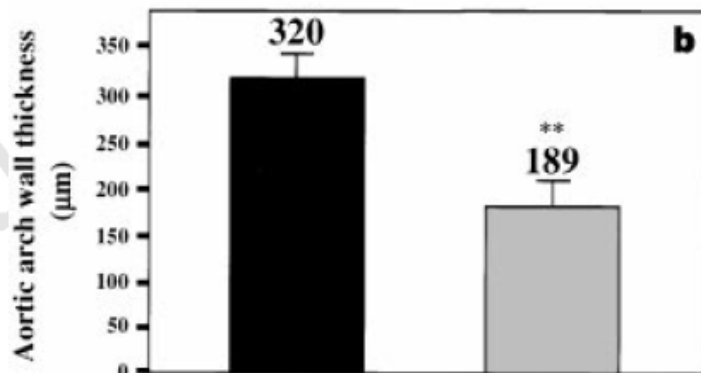
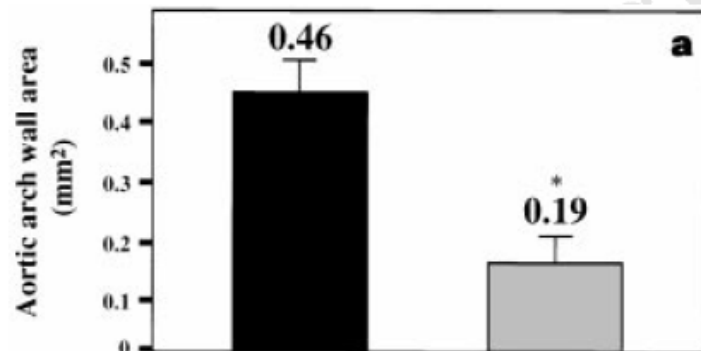


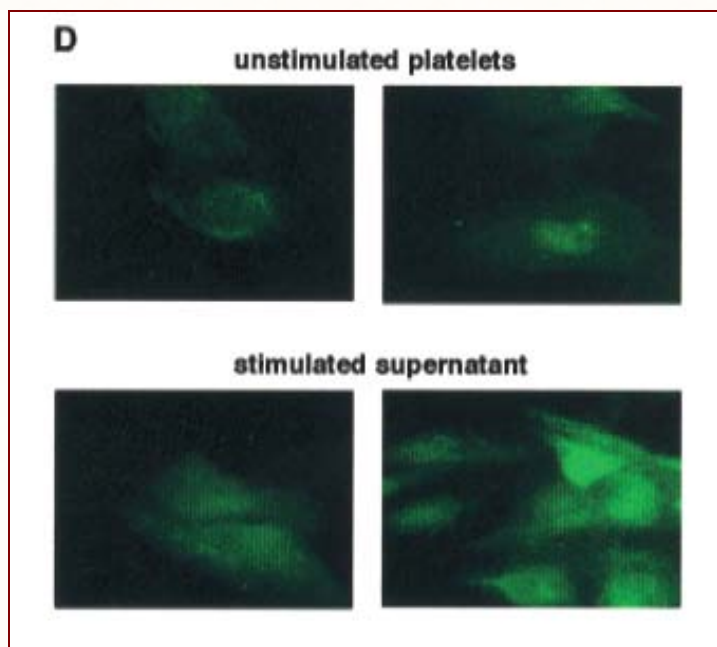


Rat IgG



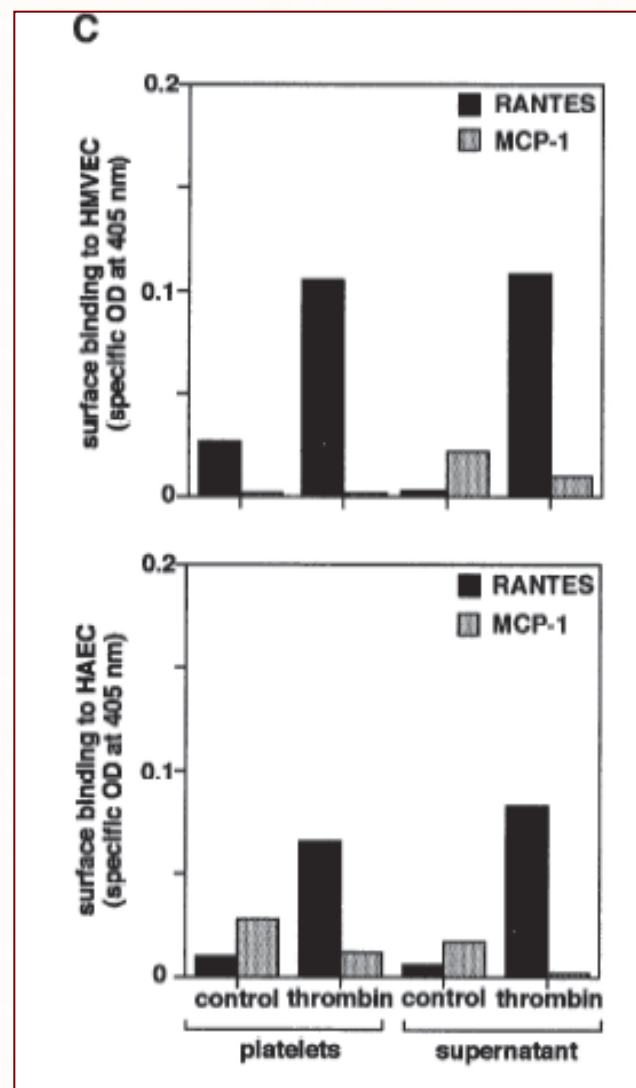
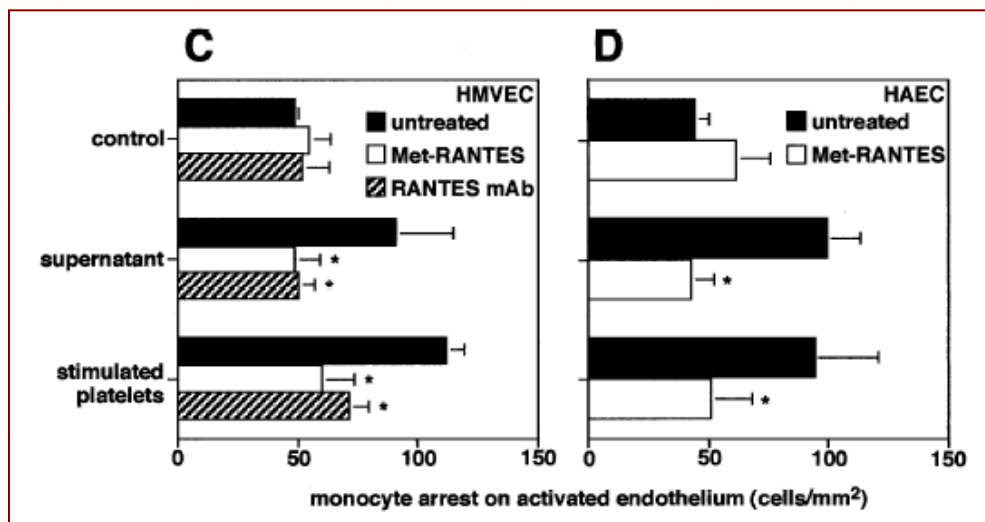
Rat anti-mouse-CD40L



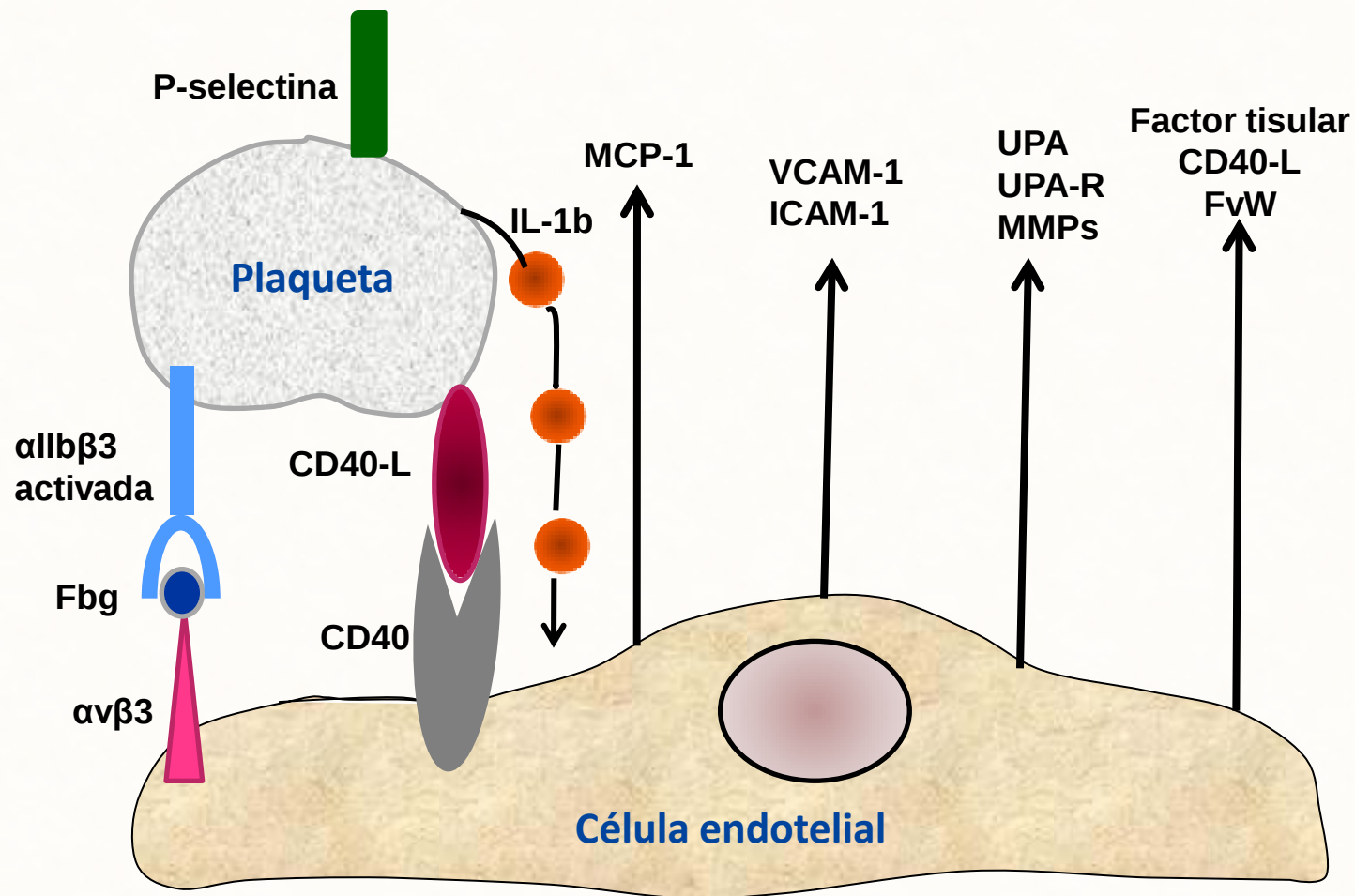


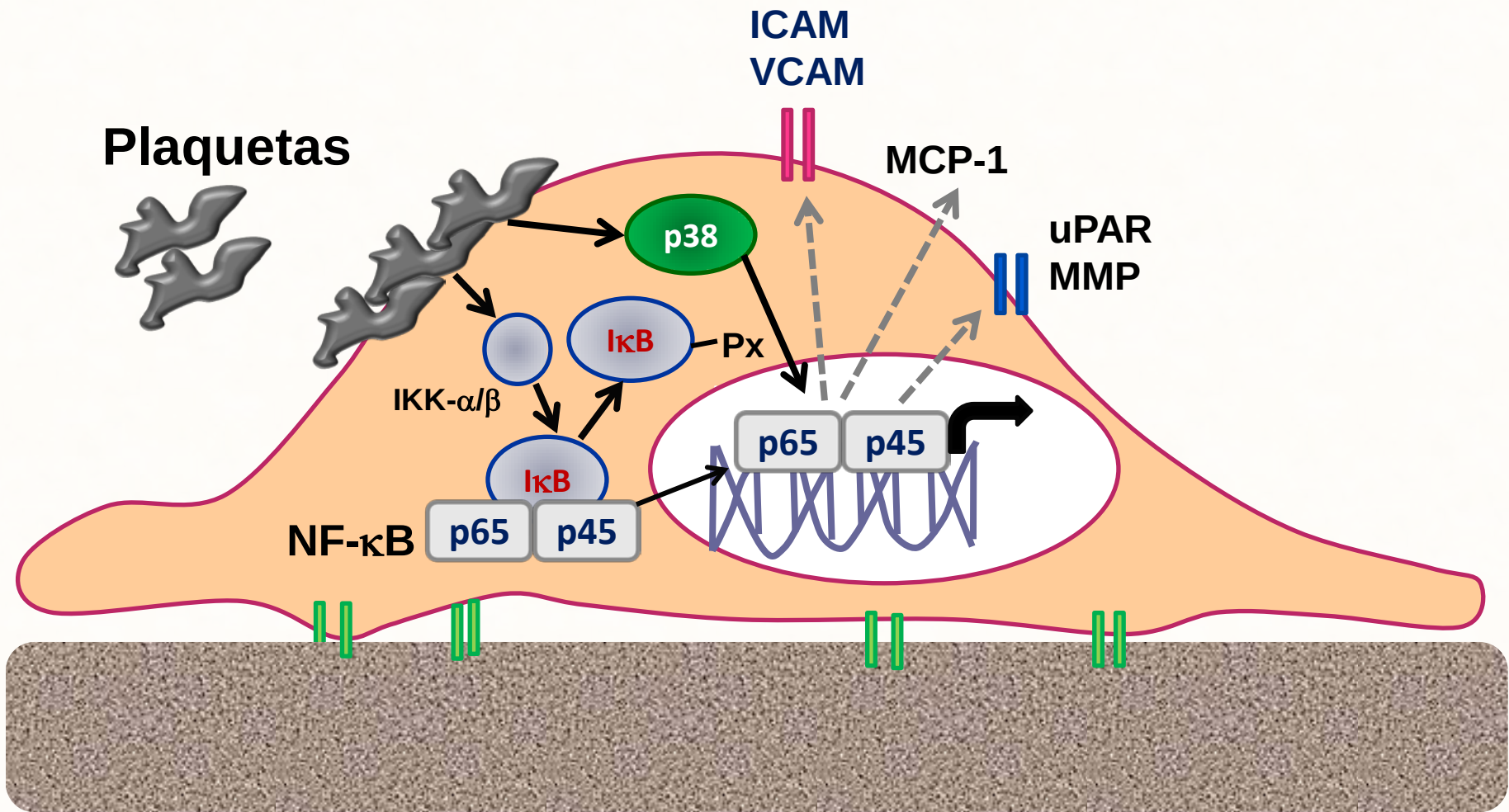
Isotipo

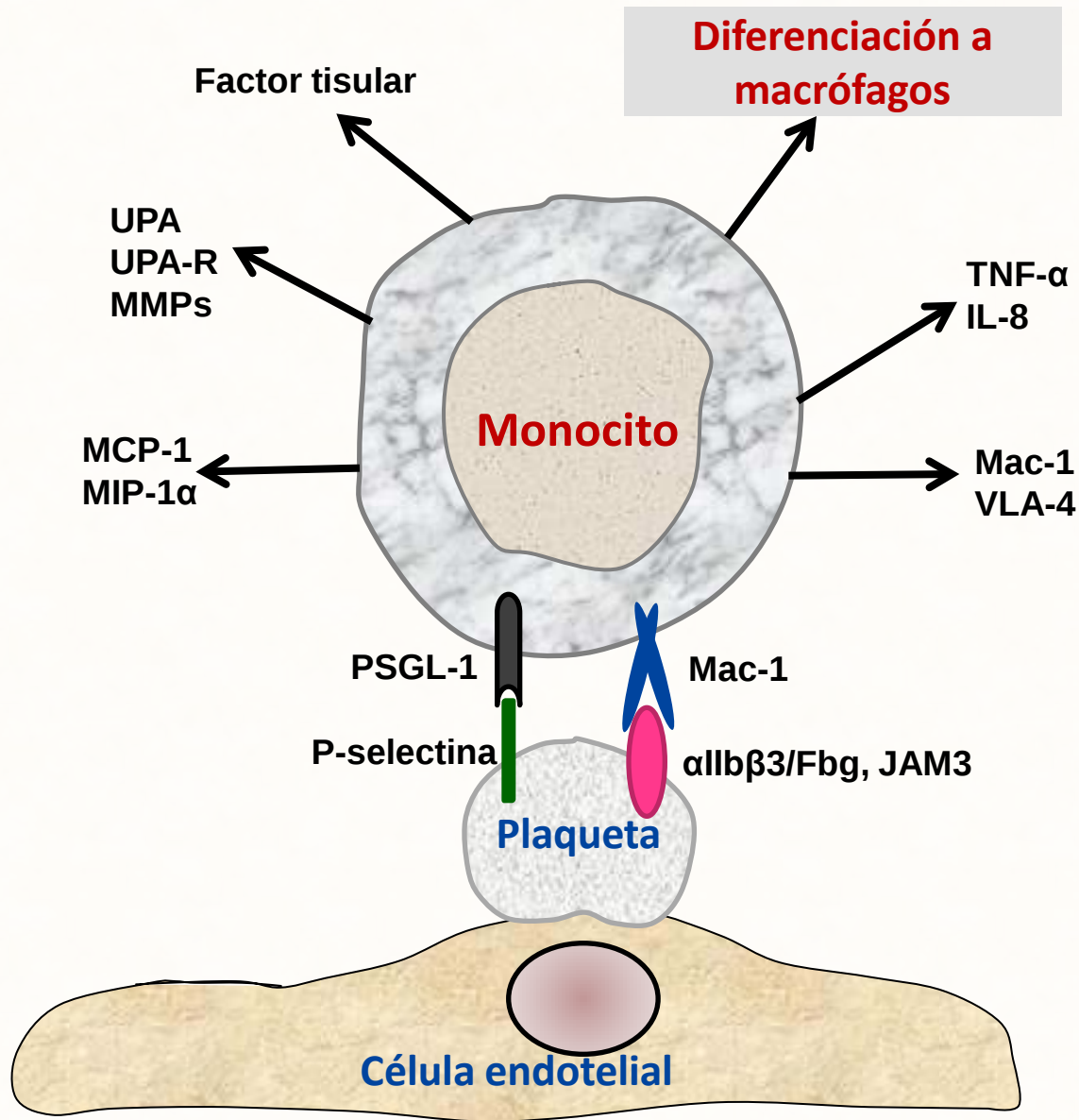
RANTES



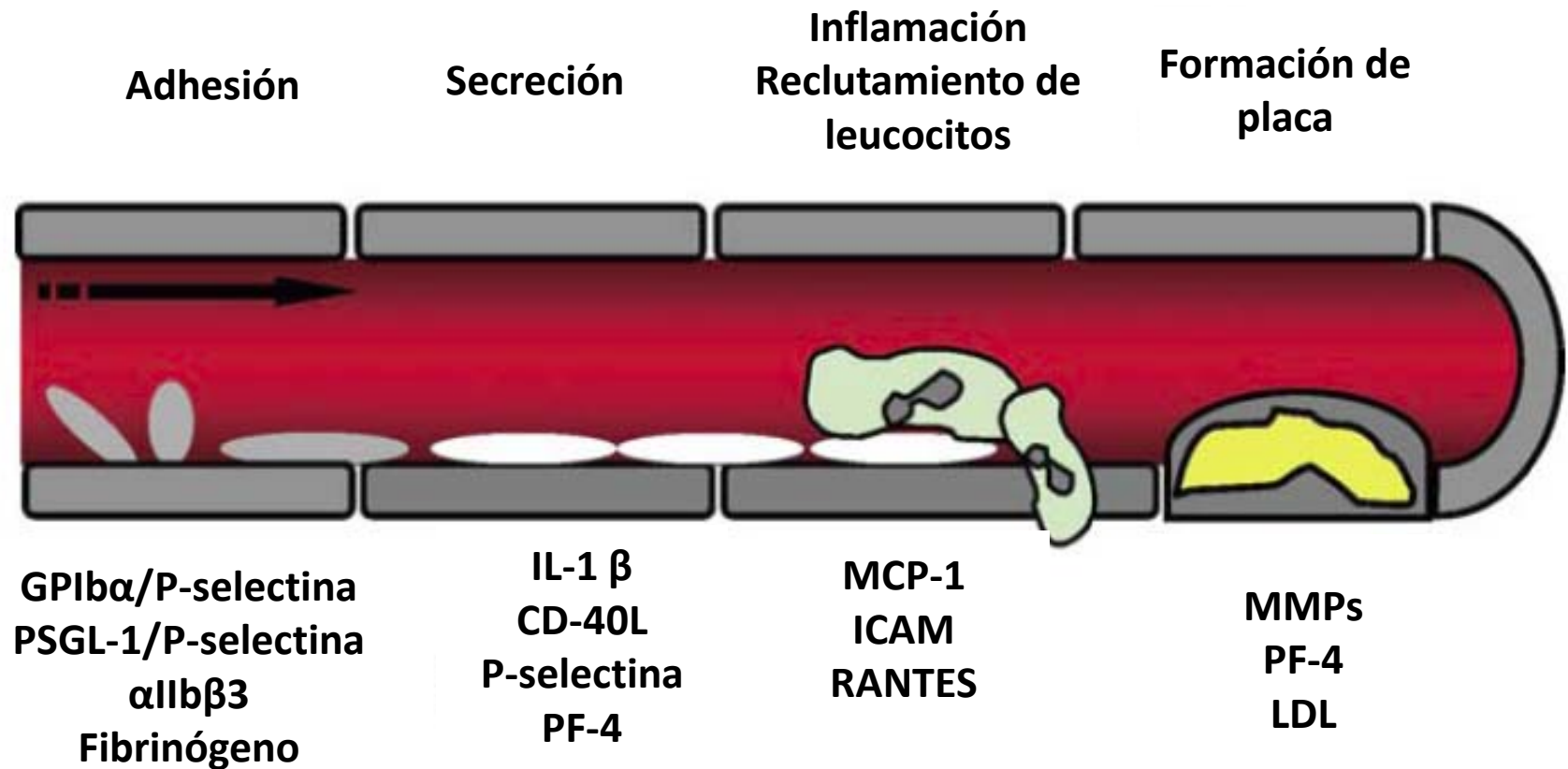
Circulation 2001; 103: 1772.







Plaquetas y Etapas Iniciales de la Aterosclerosis



Modelo de daño vascular

Enfermedad Vascular Isquémica y Uso de Cocaína

- El uso de cocaína es un reconocido factor de riesgo de complicaciones vasculares isquémicas, que afectan tanto la circulación coronaria como el territorio cerebrovascular.
- Clínicamente los usuarios de cocaína tienen un riesgo aumentado de presentar infarto de miocardio, angina de pecho, muerte súbita y accidentes cerebrovasculares (“stroke”).

Consumo de cocaína e infarto agudo del miocardio

- El infarto de miocardio es la complicación vascular mejor documentada del consumo de cocaína
- Incidencia
 - 0.7 – 6% de los pacientes que consultan por dolor torácico asociado a uso de la droga
 - Edad promedio (USA) : **28.5 – 33.5** años
 - Edad promedio IAM en población general (USA) 65.8 años (hombres) y 70.4 años (mujeres)

AHA Scientific Statement

Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction

**A Scientific Statement From the American Heart Association
Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology**

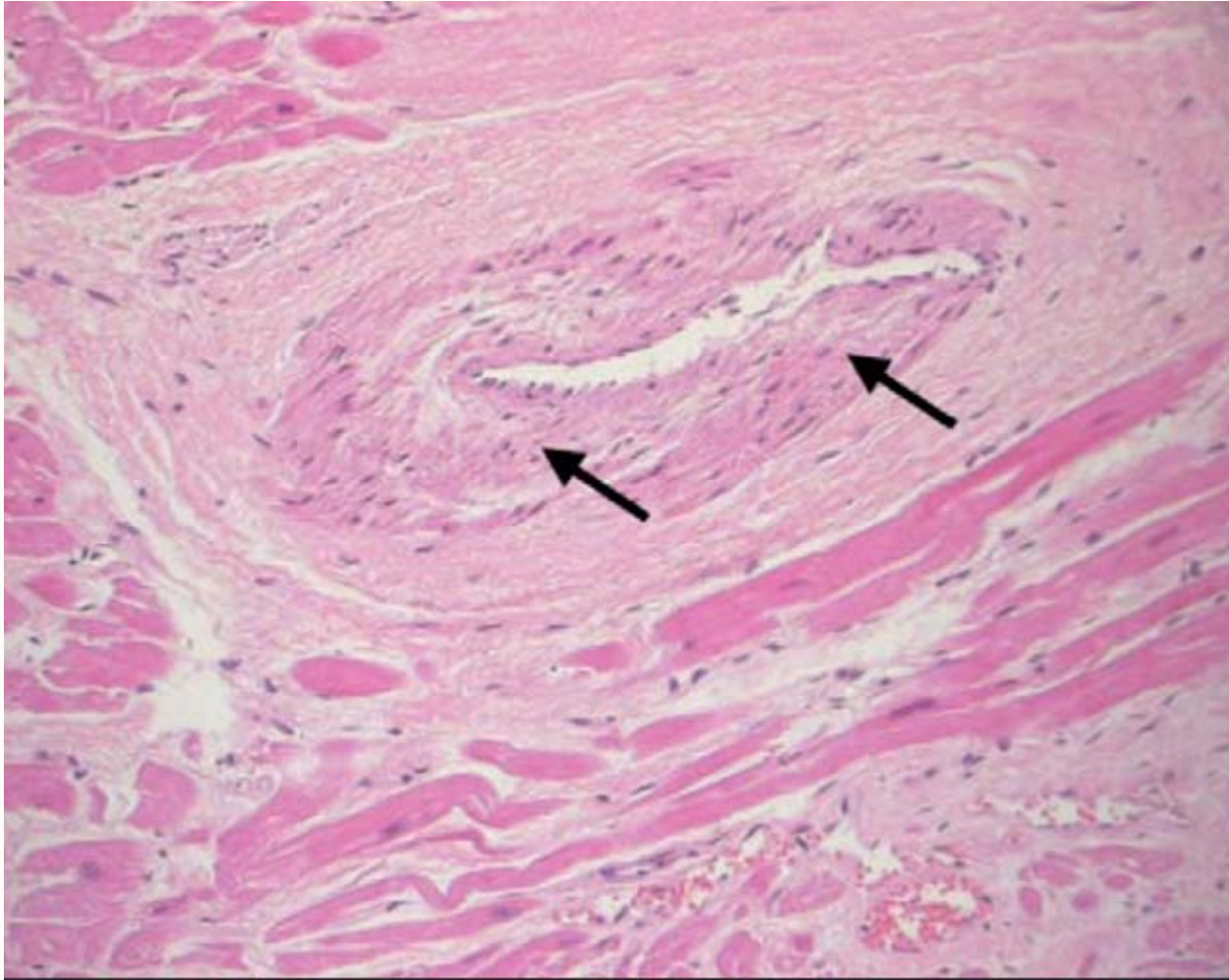
James McCord, MD; Hani Jneid, MD; Judd E. Hollander, MD; James A. de Lemos, MD;
Bojan Cercek, MD, FAHA; Priscilla Hsue, MD; W. Brian Gibler, MD; E. Magnus Ohman, MD;
Barbara Drew, RN, PhD, FAHA; George Philippides, MD; L. Kristin Newby, MD, MHS

(Circulation. 2008;117:000-000.)

-
- Los mecanismos responsables de las complicaciones isquémicas asociadas al uso de cocaína son mayormente desconocidos
 - Propiedades simpaticomiméticas de la cocaína: taquicardia, aumento de la PA y contractilidad ventricular. Sin embargo, este efecto no explica los fenómenos de isquemia cerebral y cardíaca.
 - **Corazón**
 - Ateroesclerosis acelerada*
 - Trombosis coronaria (síndrome coronario agudo, IAM)
 - **Cerebro**
 - Ateroesclerosis acelerada*
 - Accidente vascular isquémico (RR: 14.0)
 - Defectos regionales de perfusión cerebral
-

- Los mecanismos responsables de las complicaciones isquémicas asociadas al uso de cocaína son mayormente desconocidos
- Propiedades simpaticomiméticas de la cocaína: taquicardia, aumento de la PA y contractilidad ventricular. Sin embargo, este efecto no explica los fenómenos de isquemia cerebral y cardíaca.
- **Corazón**
 - **Ateroesclerosis acelerada***
 - Trombosis coronaria (síndrome coronario agudo, IAM)
- **Cerebro**
 - **Ateroesclerosis acelerada***
 - Accidente vascular isquémico (RR: 14.0)
 - Defectos regionales de perfusión cerebral

*En ausencia de factores de riesgo clásicos



Hombre, 35 años, consumidor crónico de cocaína

Phillips K y cols. Am J Cardiovasc Drugs 2009; 9: 178.

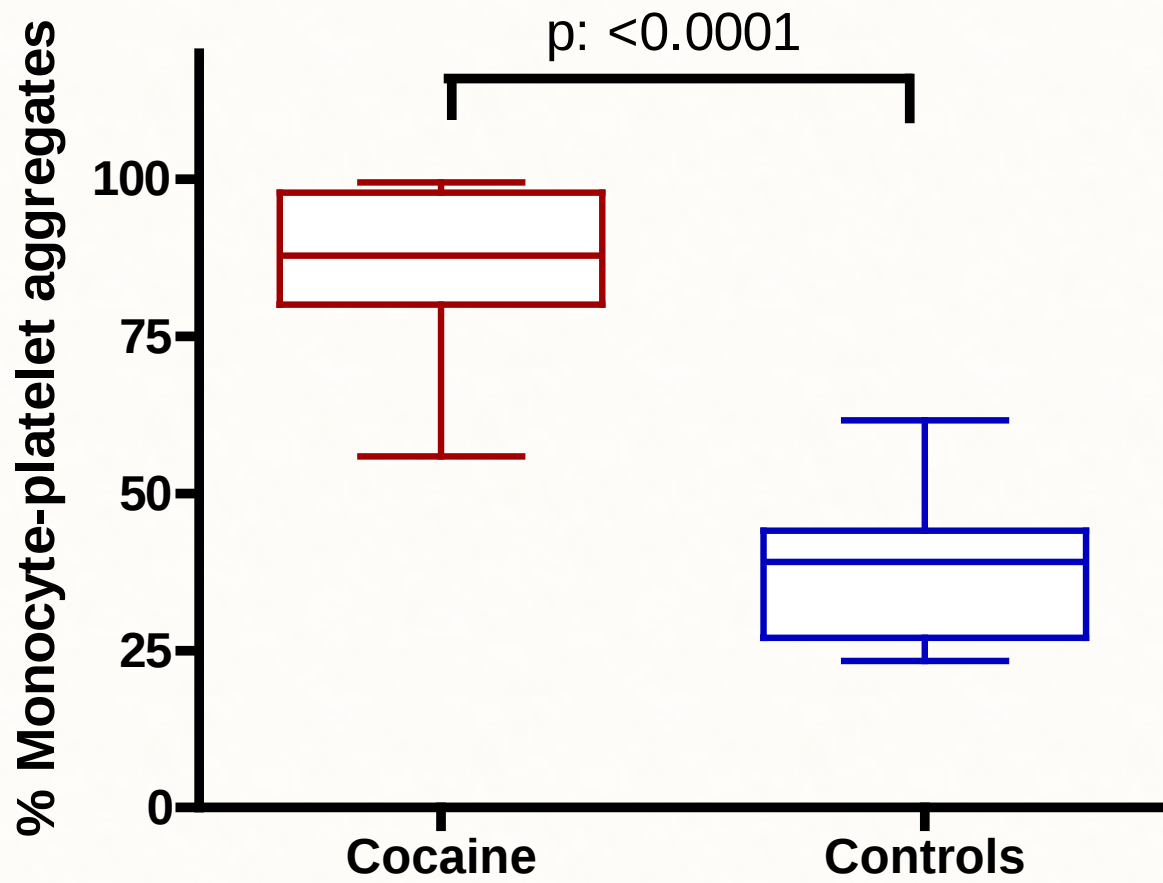
Activación de la hemostasia asociada al uso de cocaína

- **Pacientes**

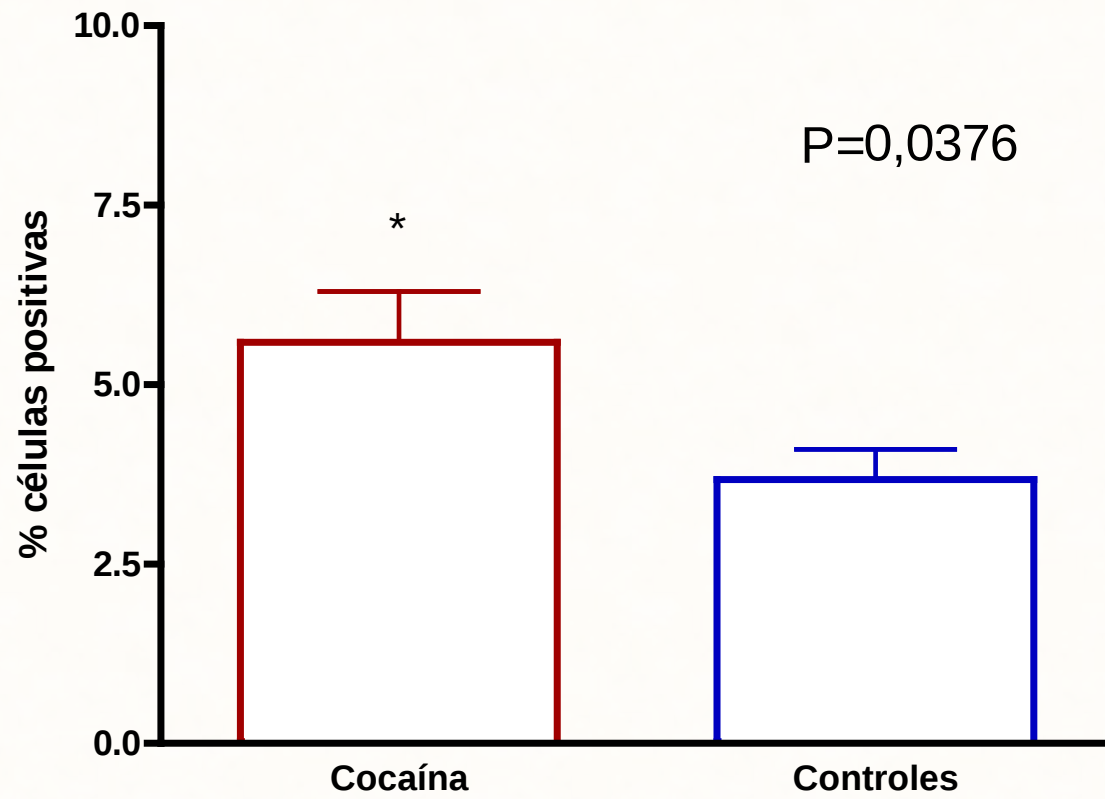
- 23 pacientes de sexo masculino dependientes de cocaína DSM-IV, ingresados a la Clínica Siquiátrica Universitaria.
- Edad: 20-49 años; promedio: 35 años
- Sin antecedentes de enfermedad cardiovascular
- Con último consumo dentro de las 72 horas del ingreso

- **Controles**

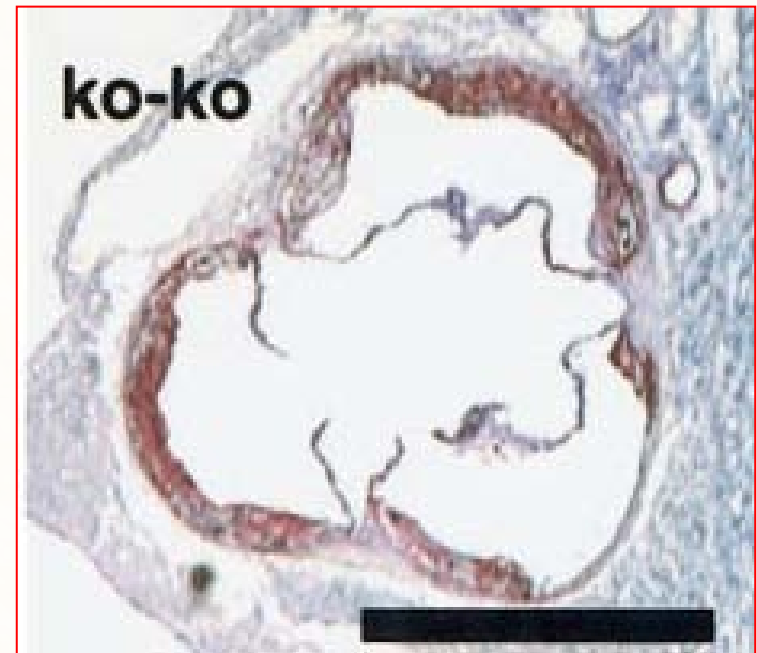
- 22 hombres sanos
- Edad: 22-65 años; promedio: 39 años



P-selectina

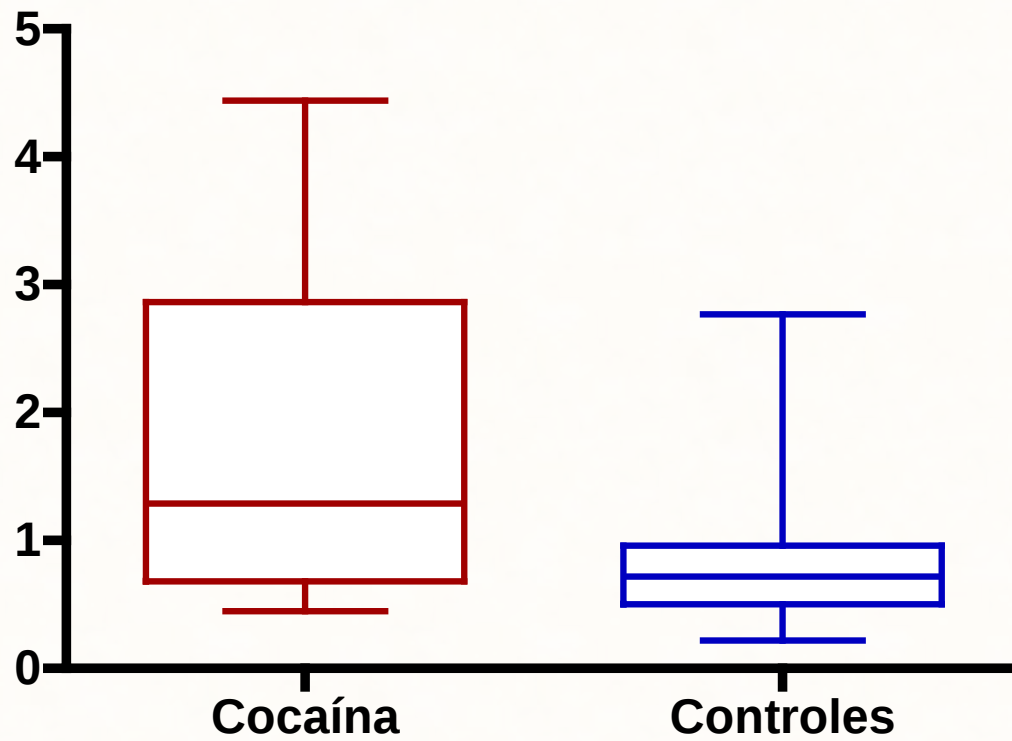


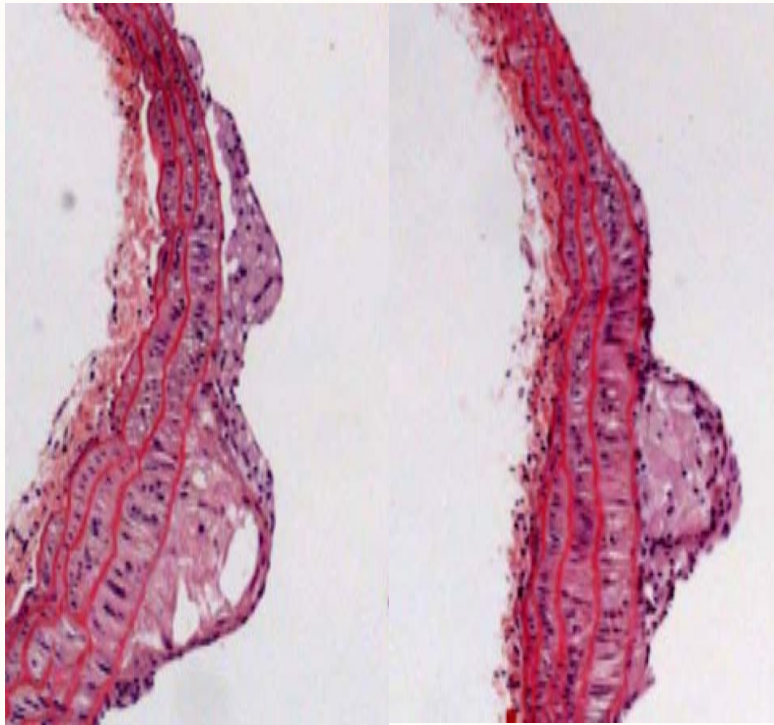
Papel de la p-sel en la AE
Ko Ko es Apoe-/-; p-sel -/-)



Burger PC & Wagner DD. Blood 2003; 101: 2661.

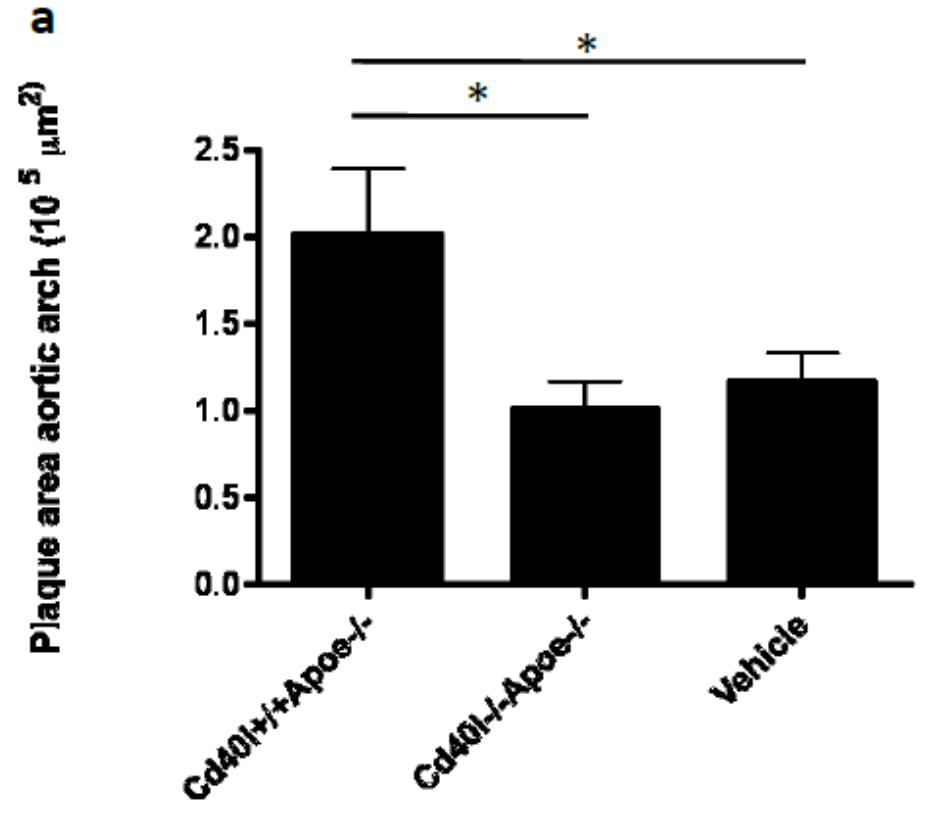
CD 40L





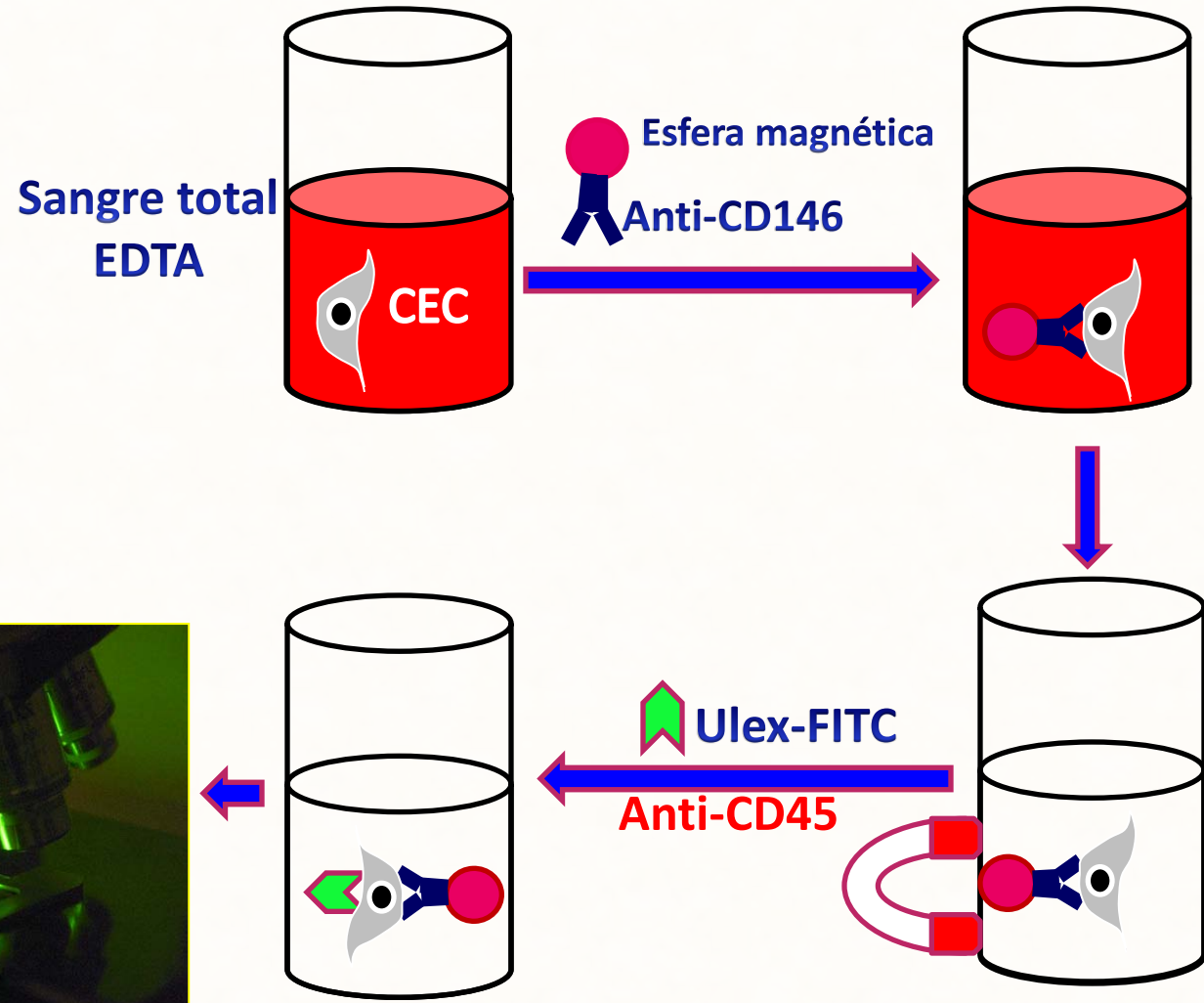
CD40L+/+

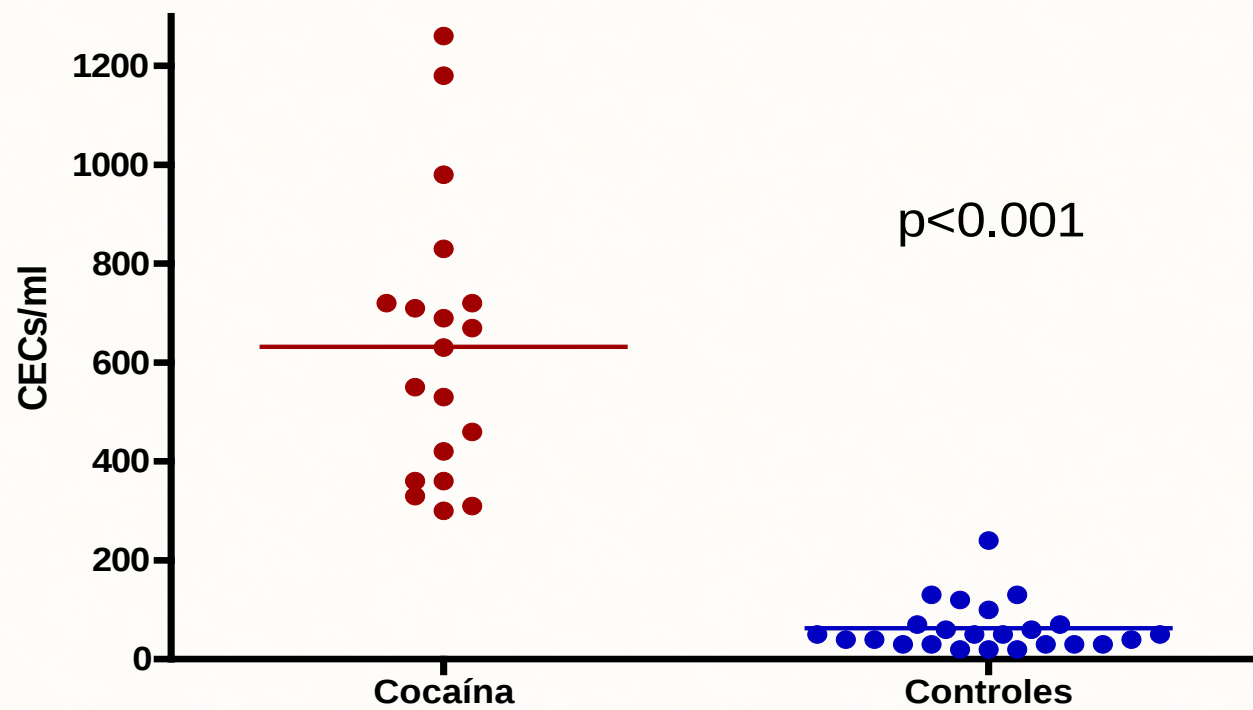
CD40L-/-



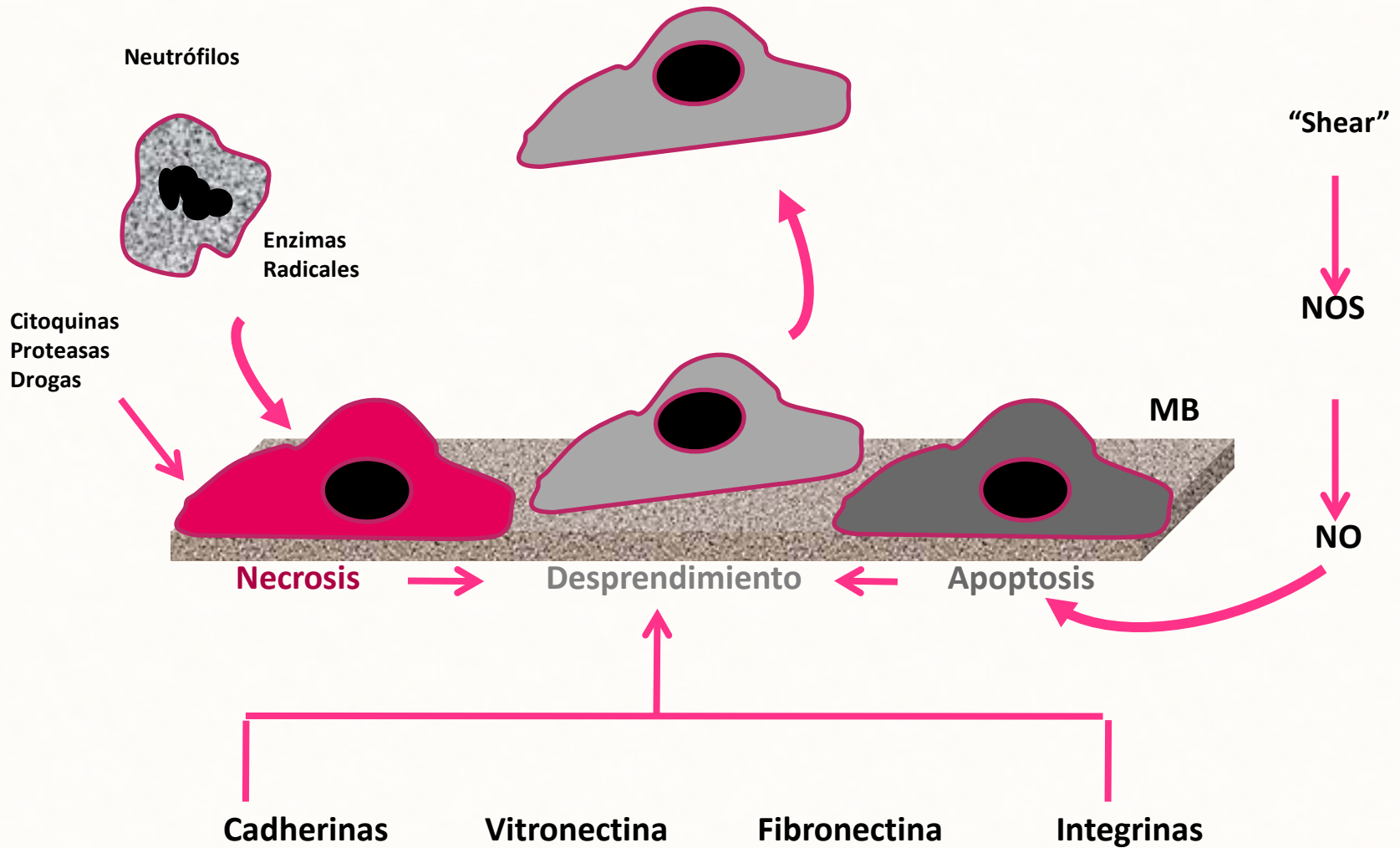
Lievens D et al. Blood prepublished online Aug 12, 2010

Cuantificación de células Endoteliales Circulantes

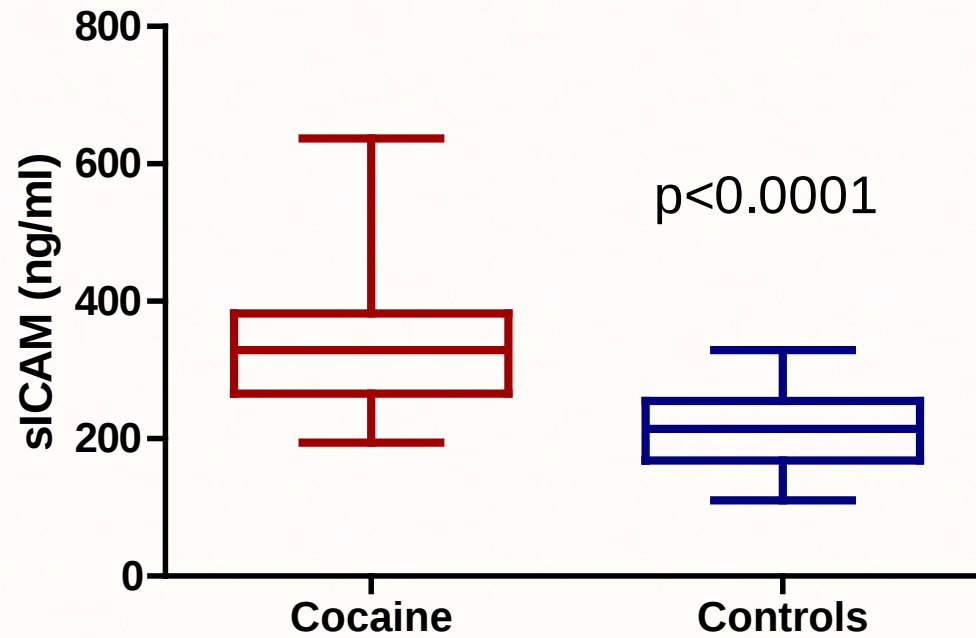




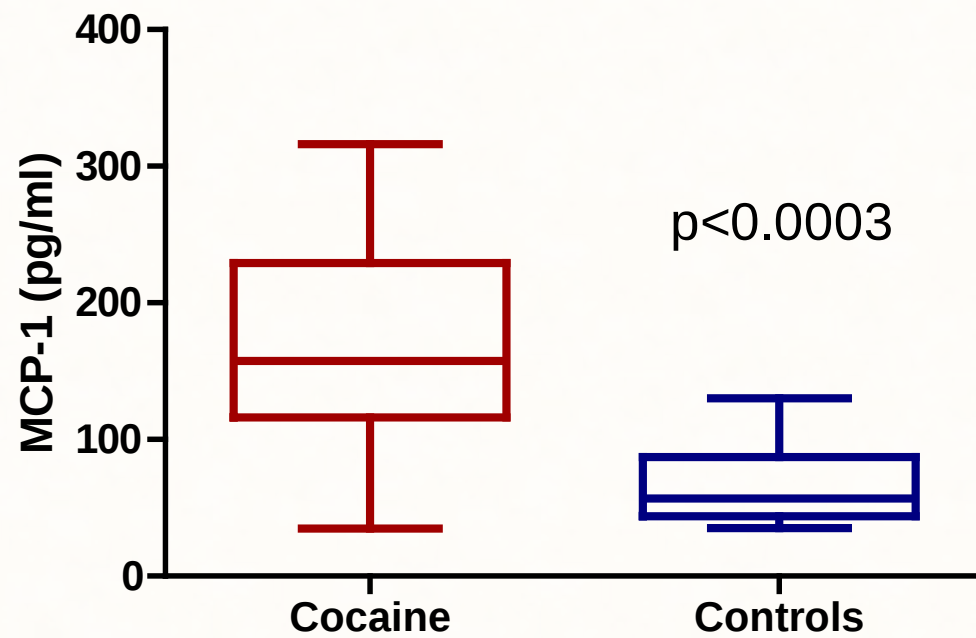
Origen de las Células Endoteliales Circulantes



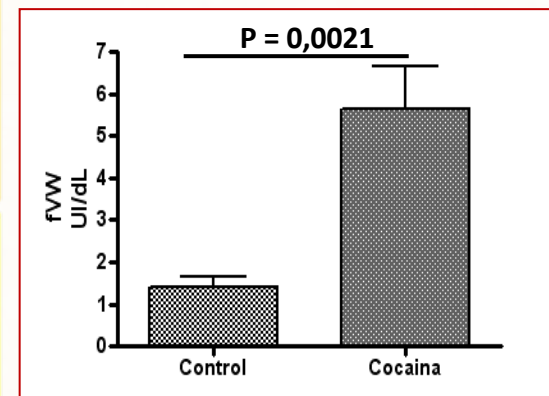
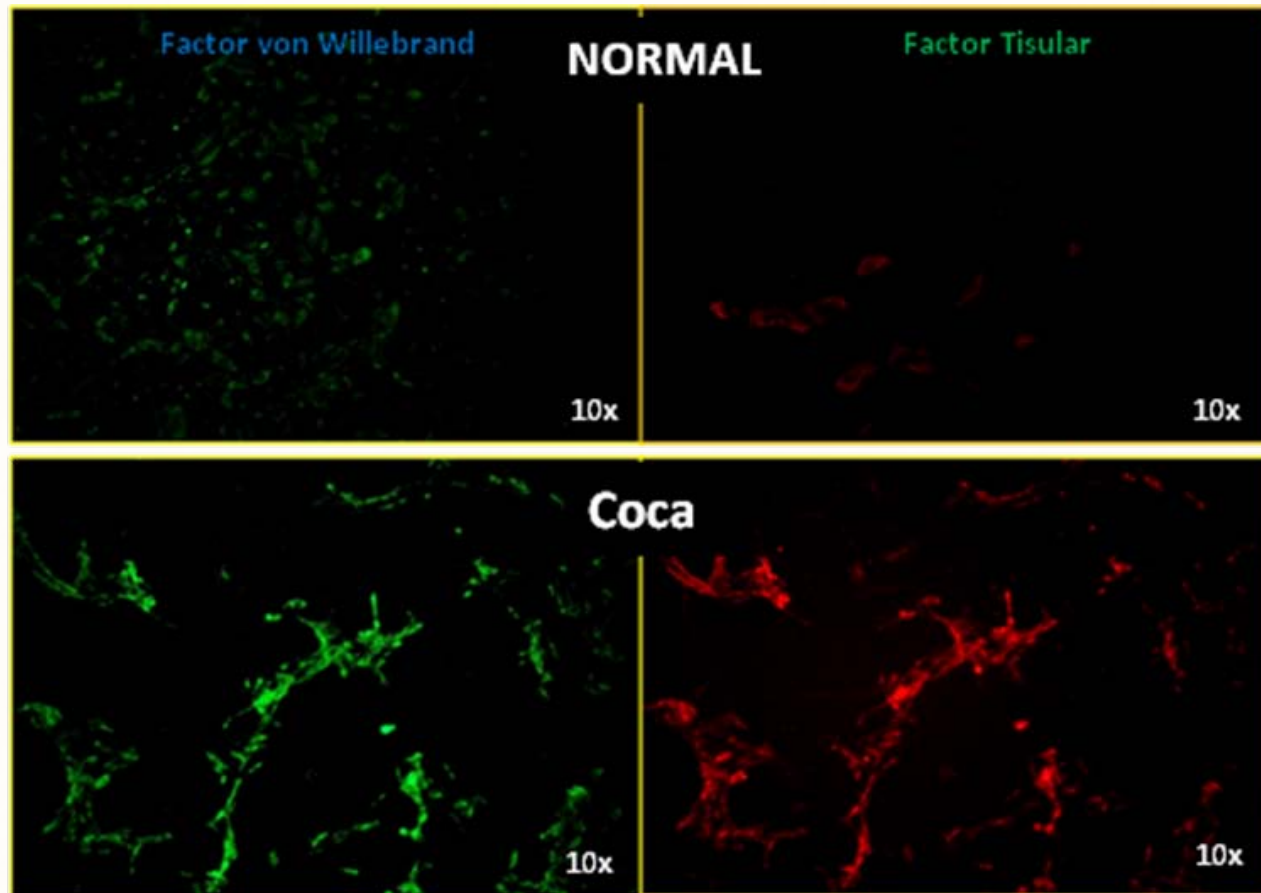
Soluble ICAM



MCP-1

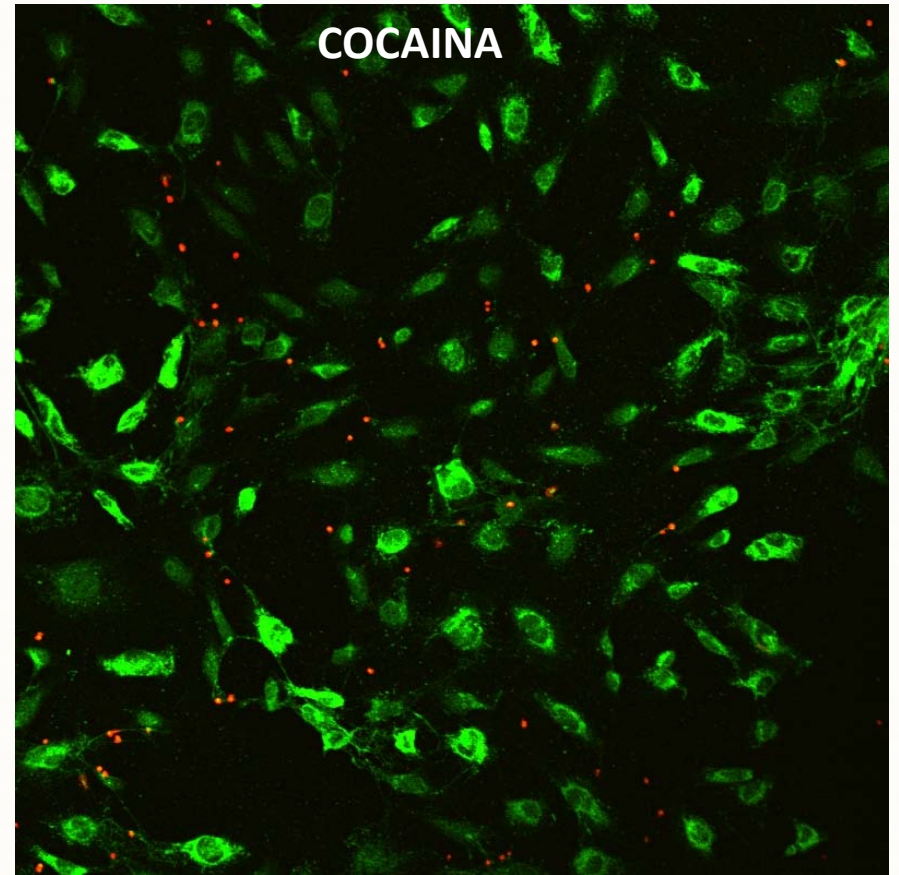
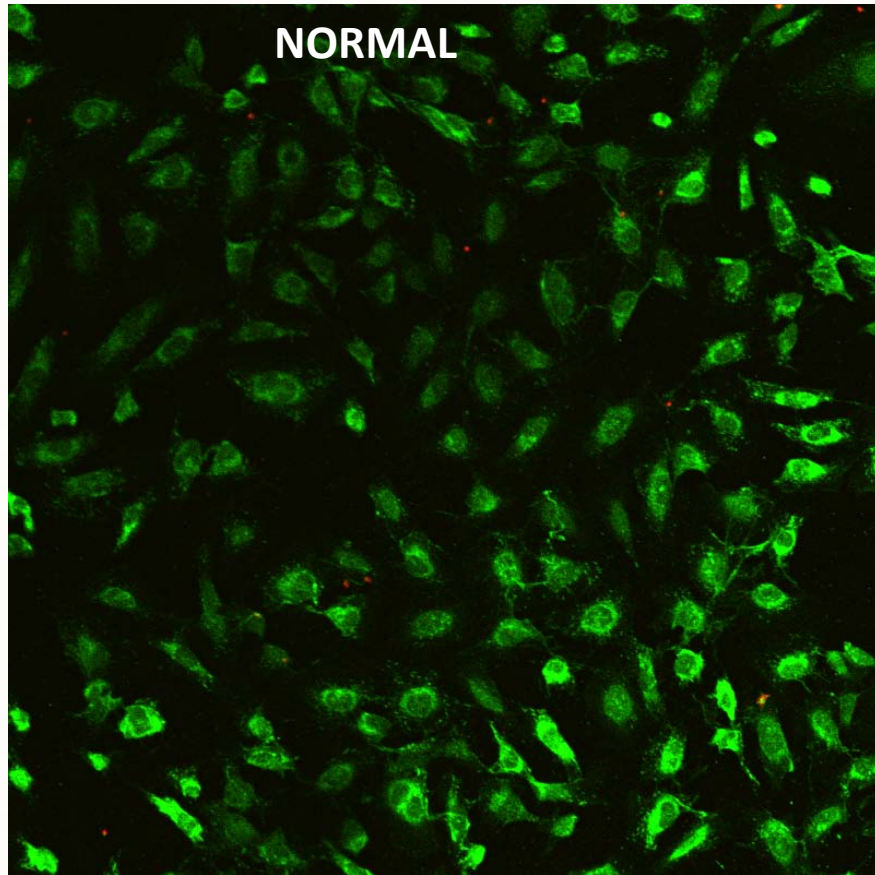


Expresión de factor von Willebrand y factor tisular en CE expuestas a plasma de usuarios crónicos de cocaína



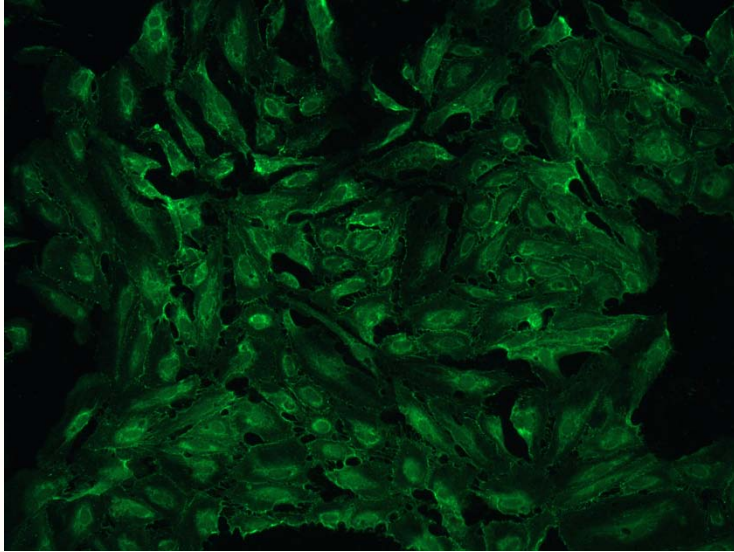
Niveles de FvW en el sobrenadante del cultivo

Interacción de las plaquetas con el endotelio inducida por exposición de las CE a plasma de usuarios crónicos de cocaína



Adhesión de plaquetas a CE expuestas a análogo de cocaína (BTCP)

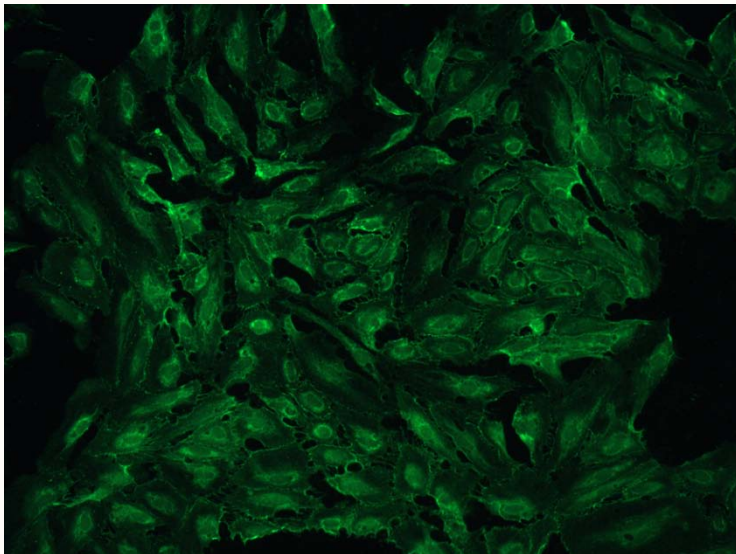
Ve-Cadherina Control



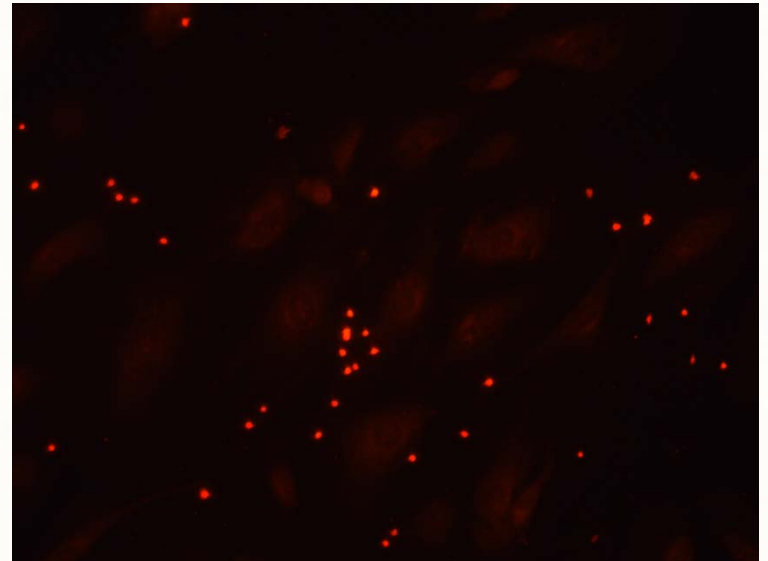
Adhesión plaquetaria Control

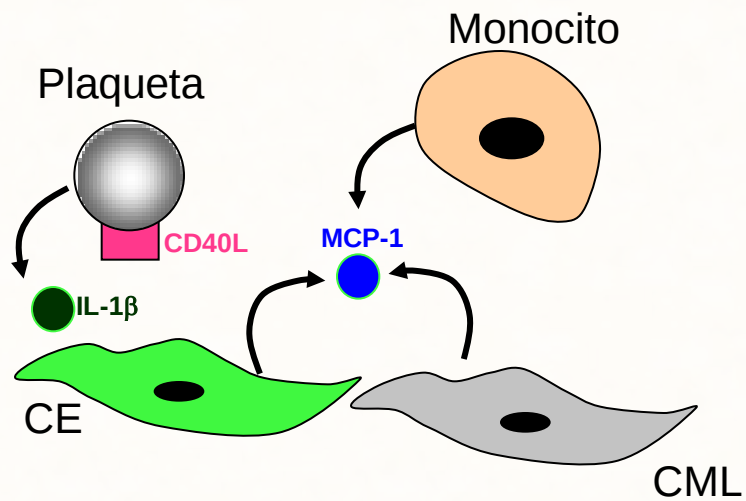


Ve-Cadherina BTCP

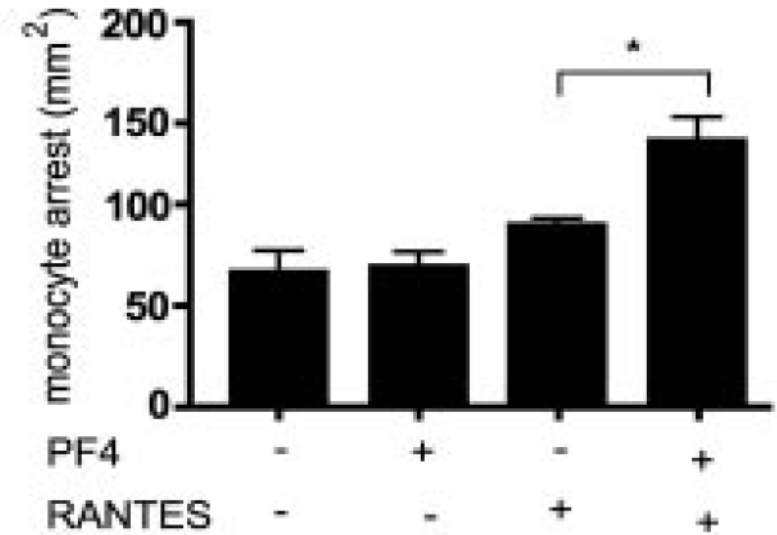


Adhesión plaquetaria BTCP

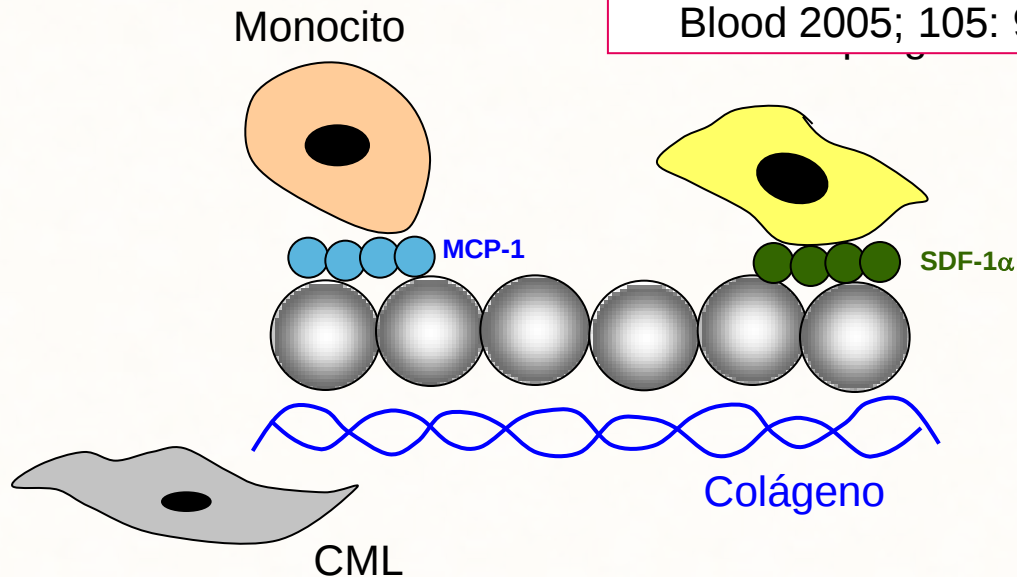




B



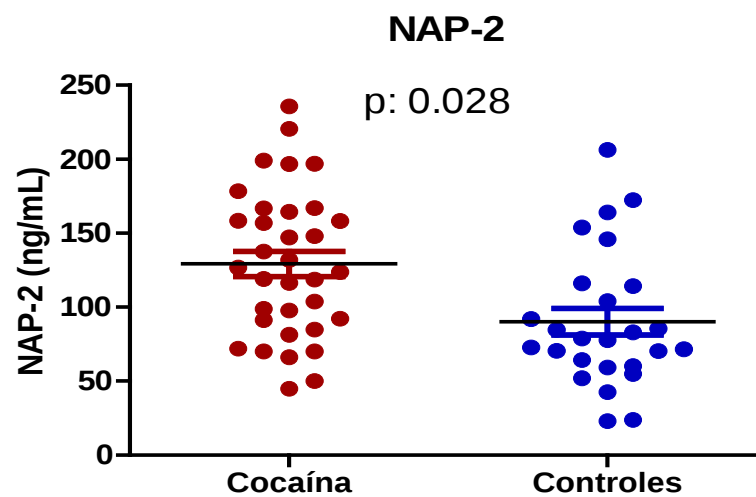
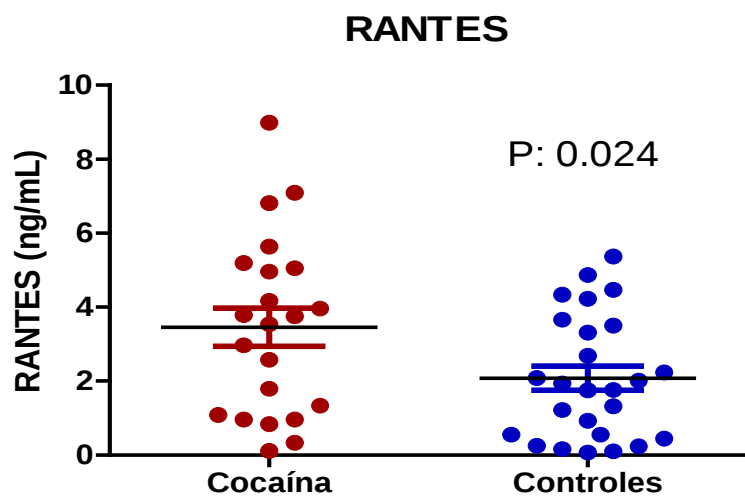
Blood 2005; 105: 924

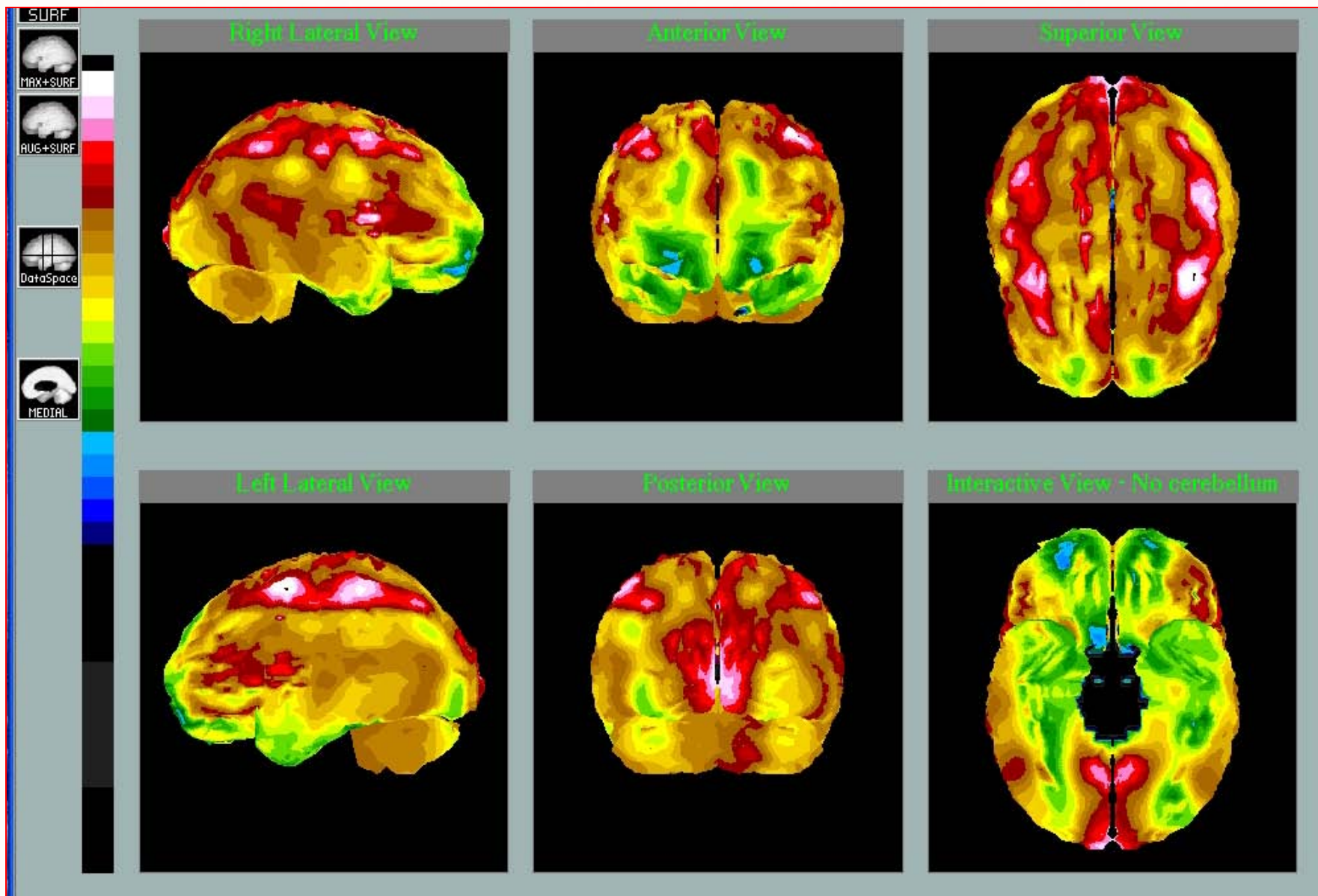


Disrupting functional interactions between platelet chemokines inhibits atherosclerosis in hyperlipidemic mice

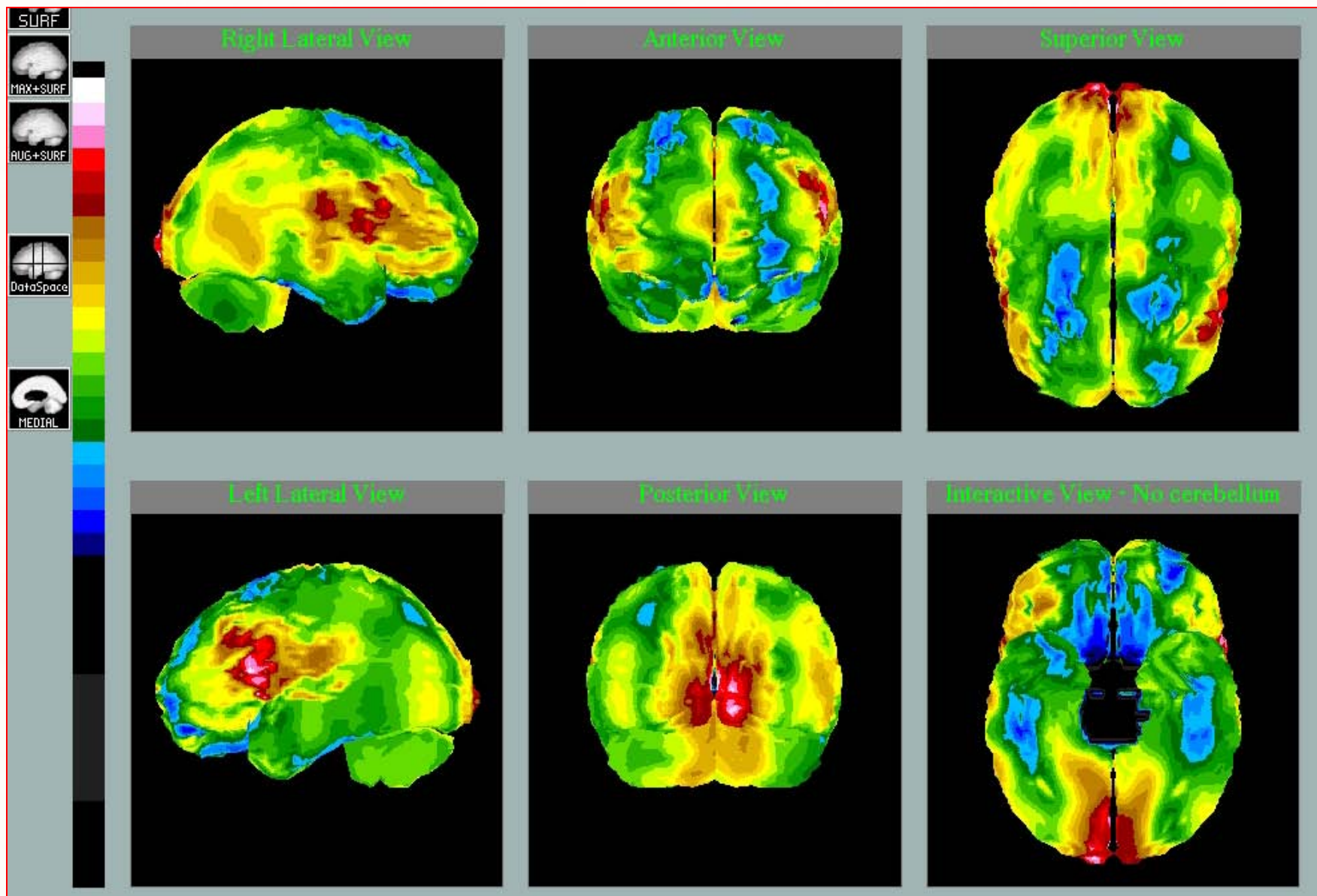
Rory R Koenen¹, Philipp von Hundelshausen¹, Irina V Nesmelova², Alma Zerneck¹, Elisa A Liehn¹, Alisina Sarabi¹, Birgit K Kramp¹, Anna M Piccinini³, Søren R Paludan⁴, M Anna Kowalska⁵, Andreas J Kungl³, Tilman M Hackeng⁶, Kevin H Mayo² & Christian Weber^{1,6}

Atherosclerosis is characterized by chronic inflammation of the arterial wall due to chemokine-driven mononuclear cell recruitment^{1–4}. Activated platelets can synergize with chemokines to exacerbate atherogenesis; for example, by deposition of the chemokines platelet factor-4 (PF4) also known as CXCL4) and RANTES (CCL5), triggering monocyte arrest on inflamed endothelium^{5–9}. Homo-oligomerization is required

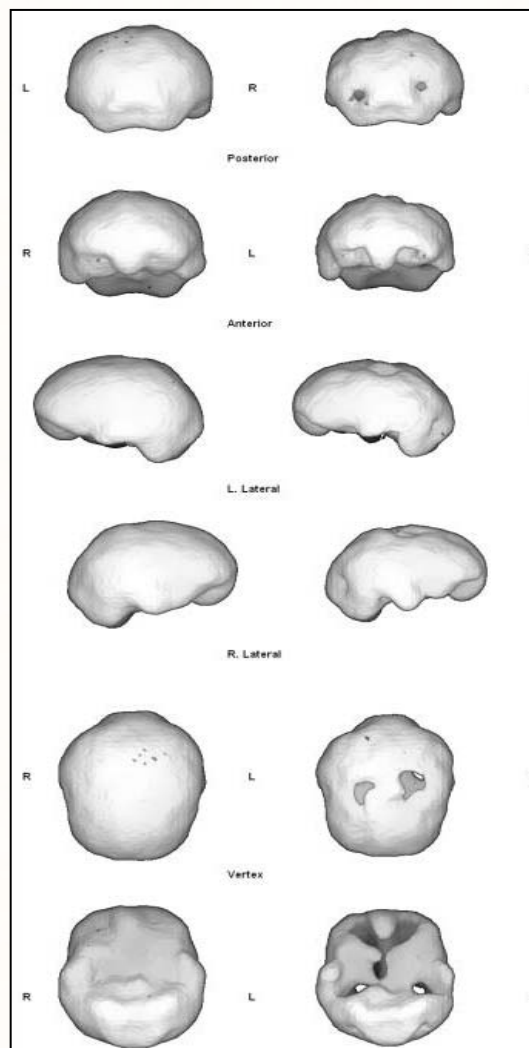
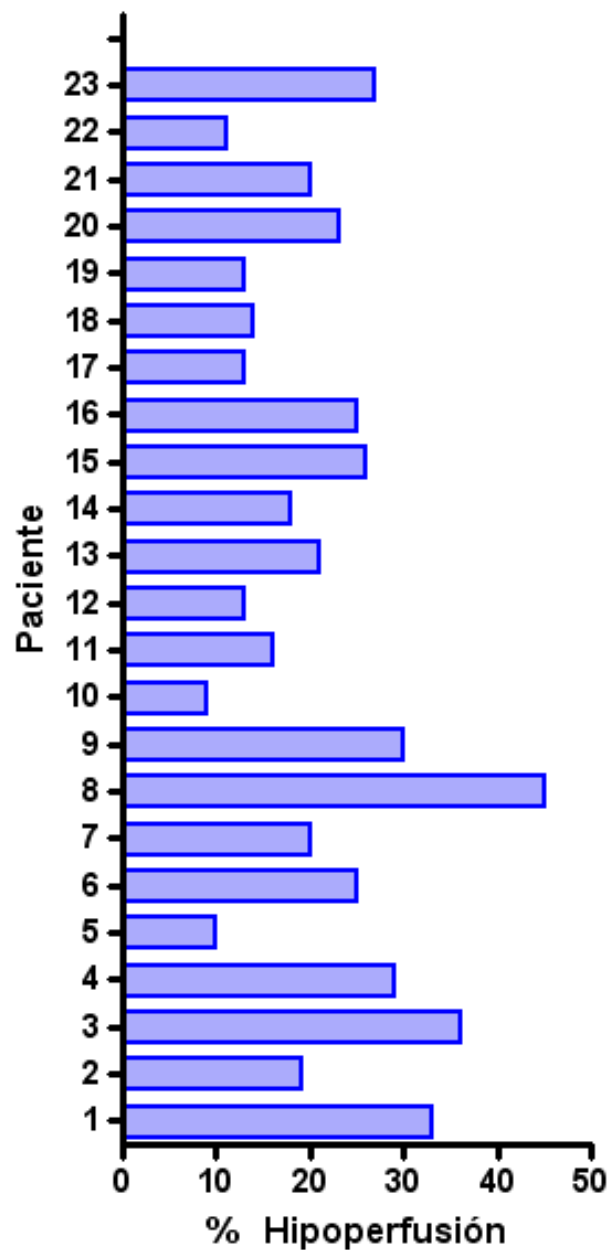




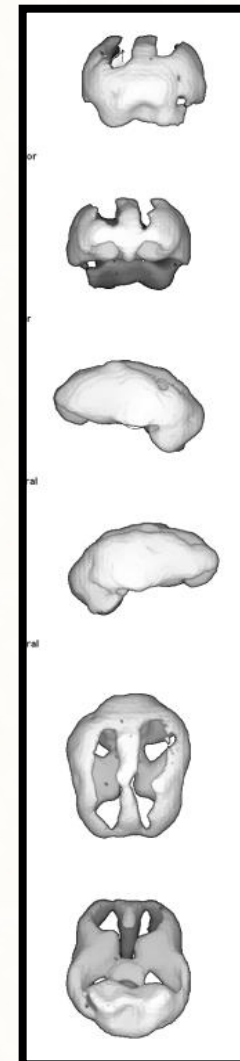
Porcentaje de hipoperfusión: 8.5%



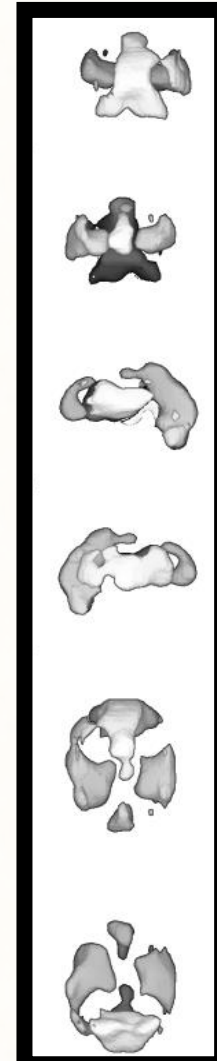
Porcentaje de hipoperfusión: 45%



Score severidad: 16
Extensión: 25%



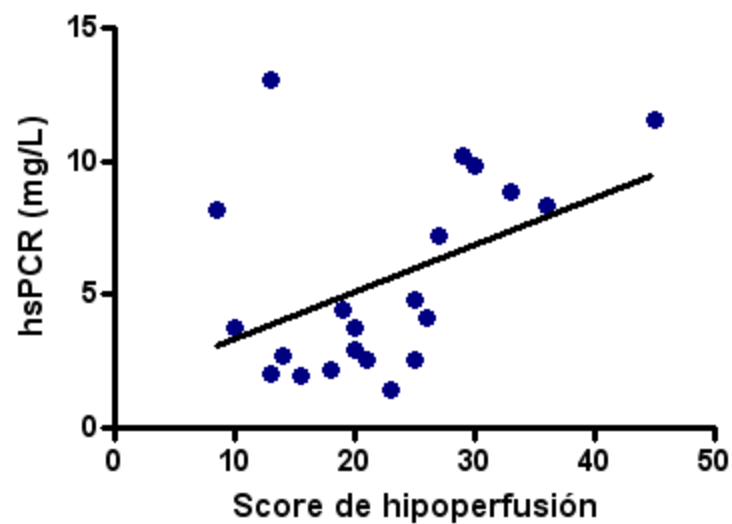
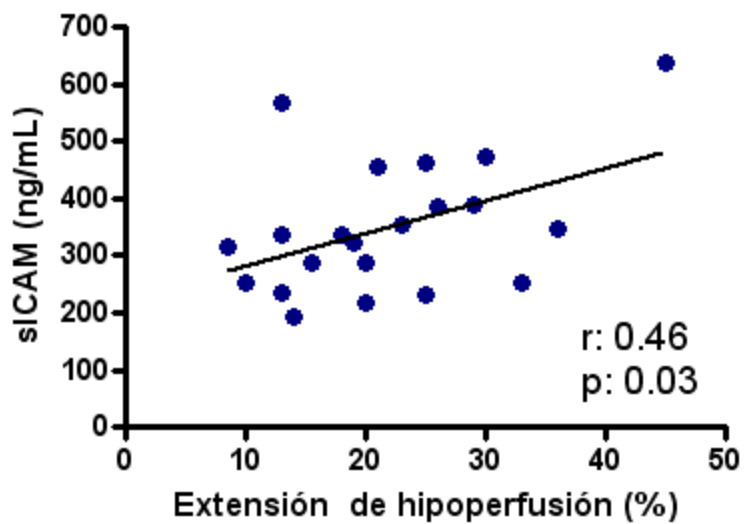
35
62%

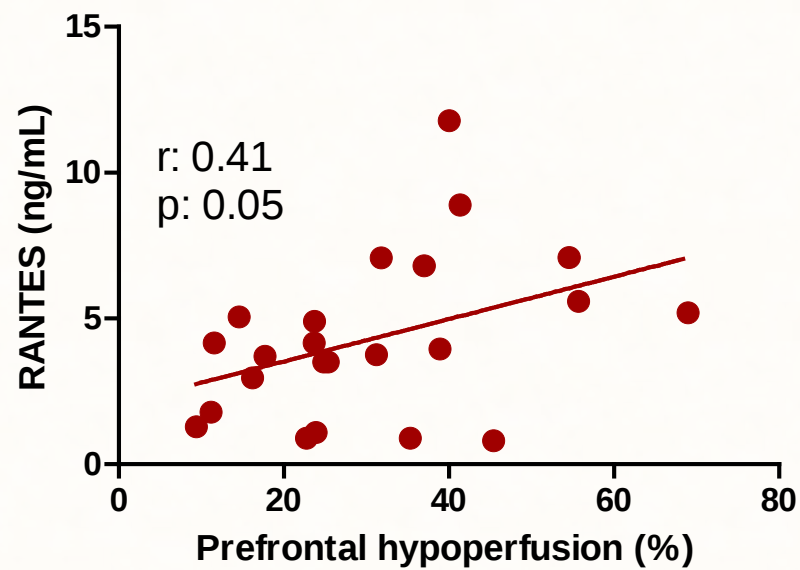
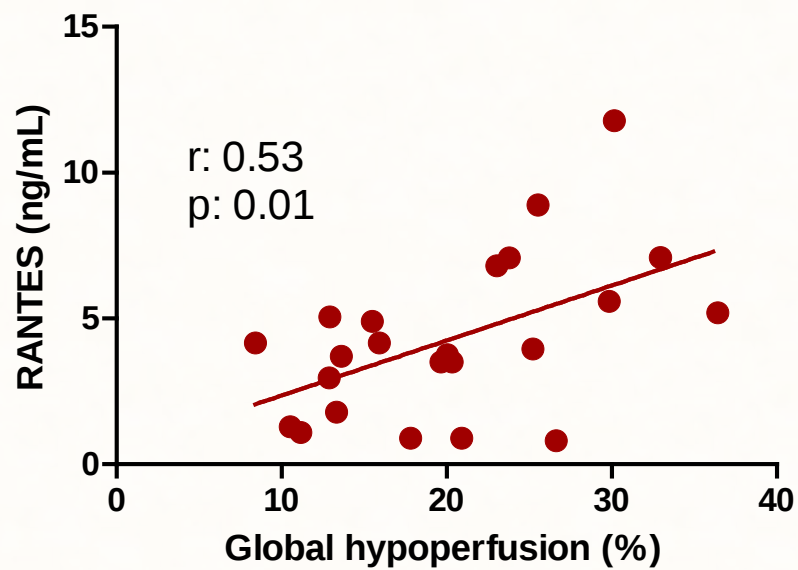


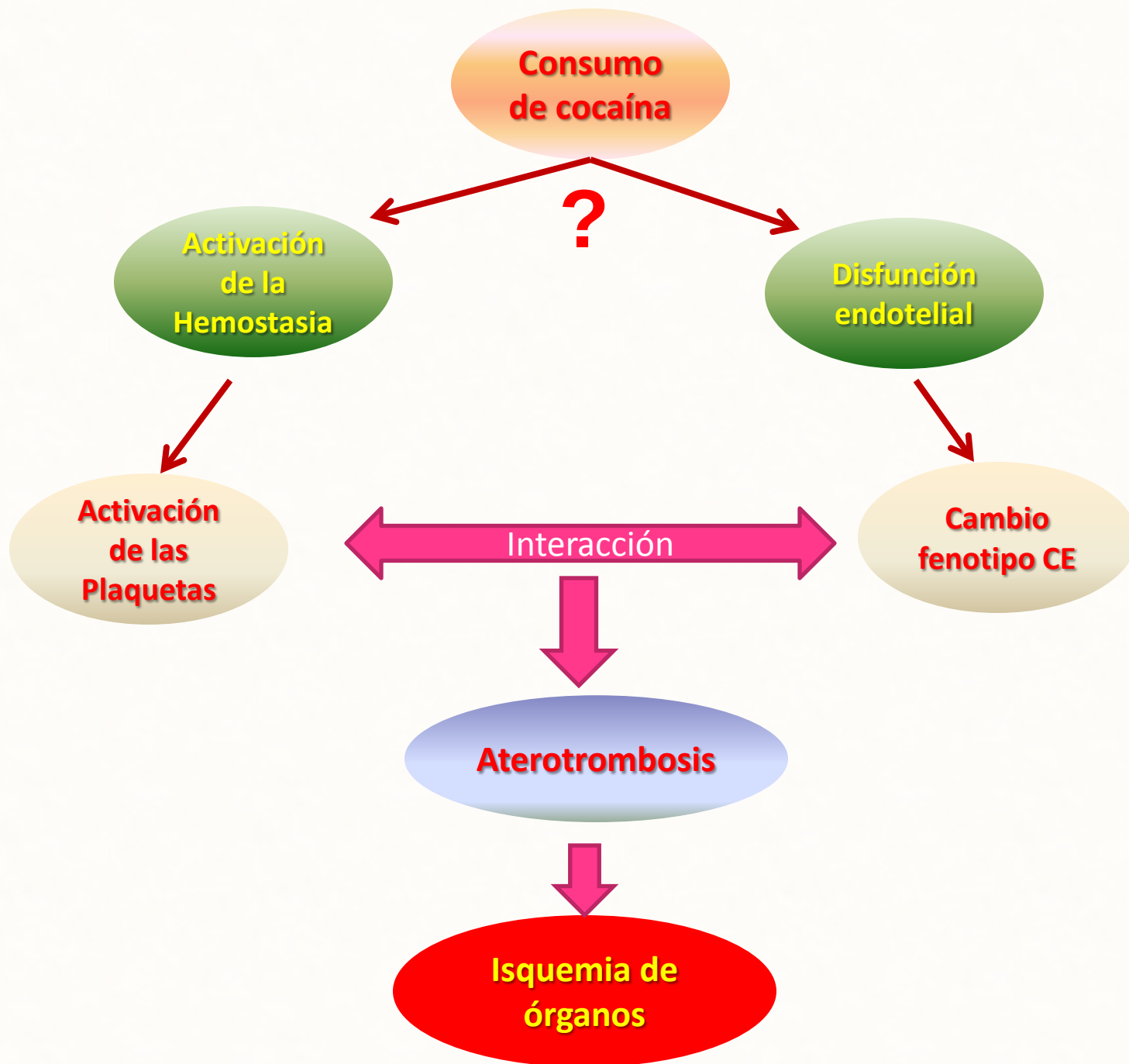
48
83%

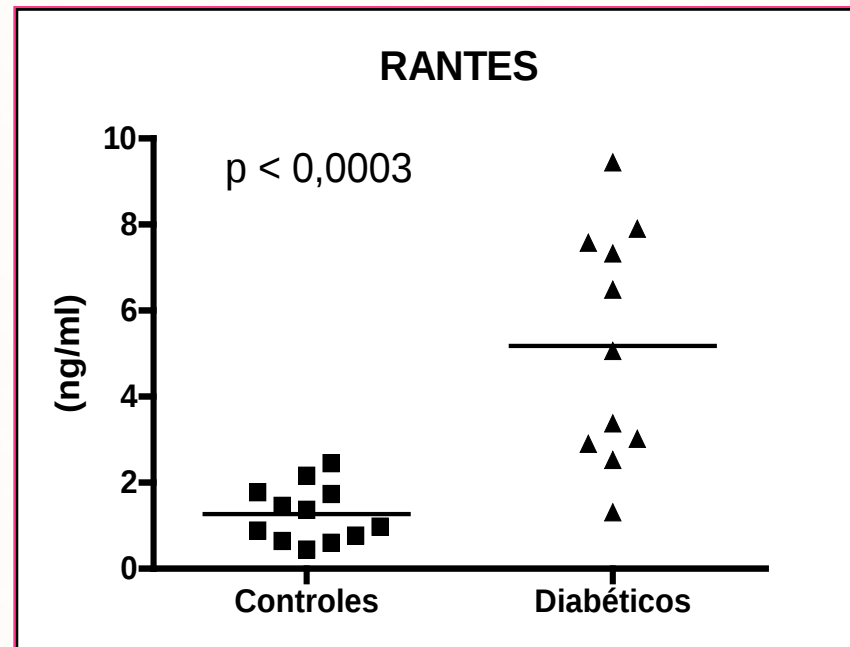
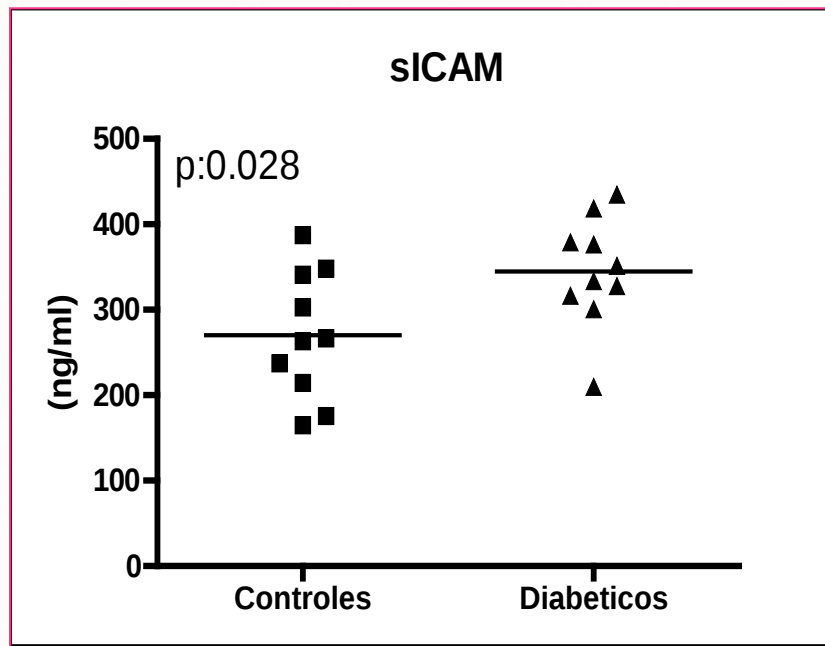


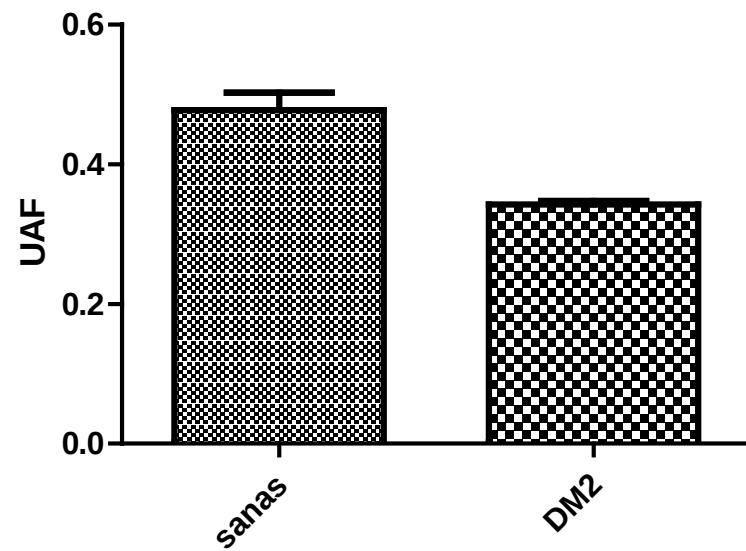
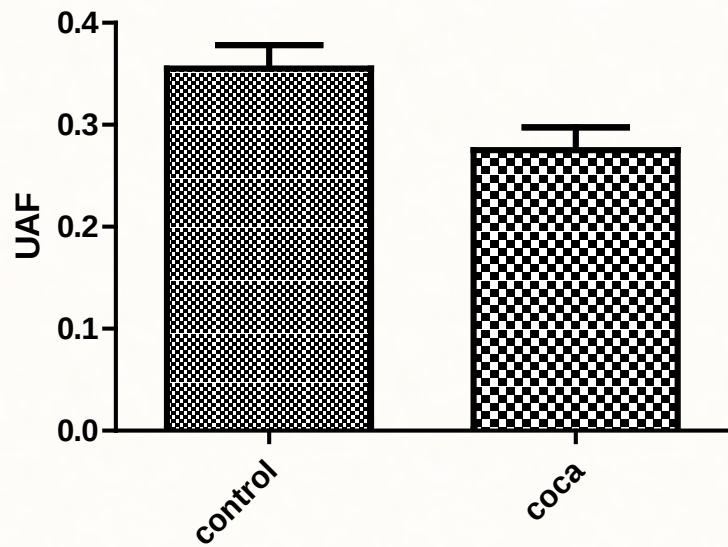
Correlación entre el grado de hipoperfusión y marcadores de daño endotelial e inflamación



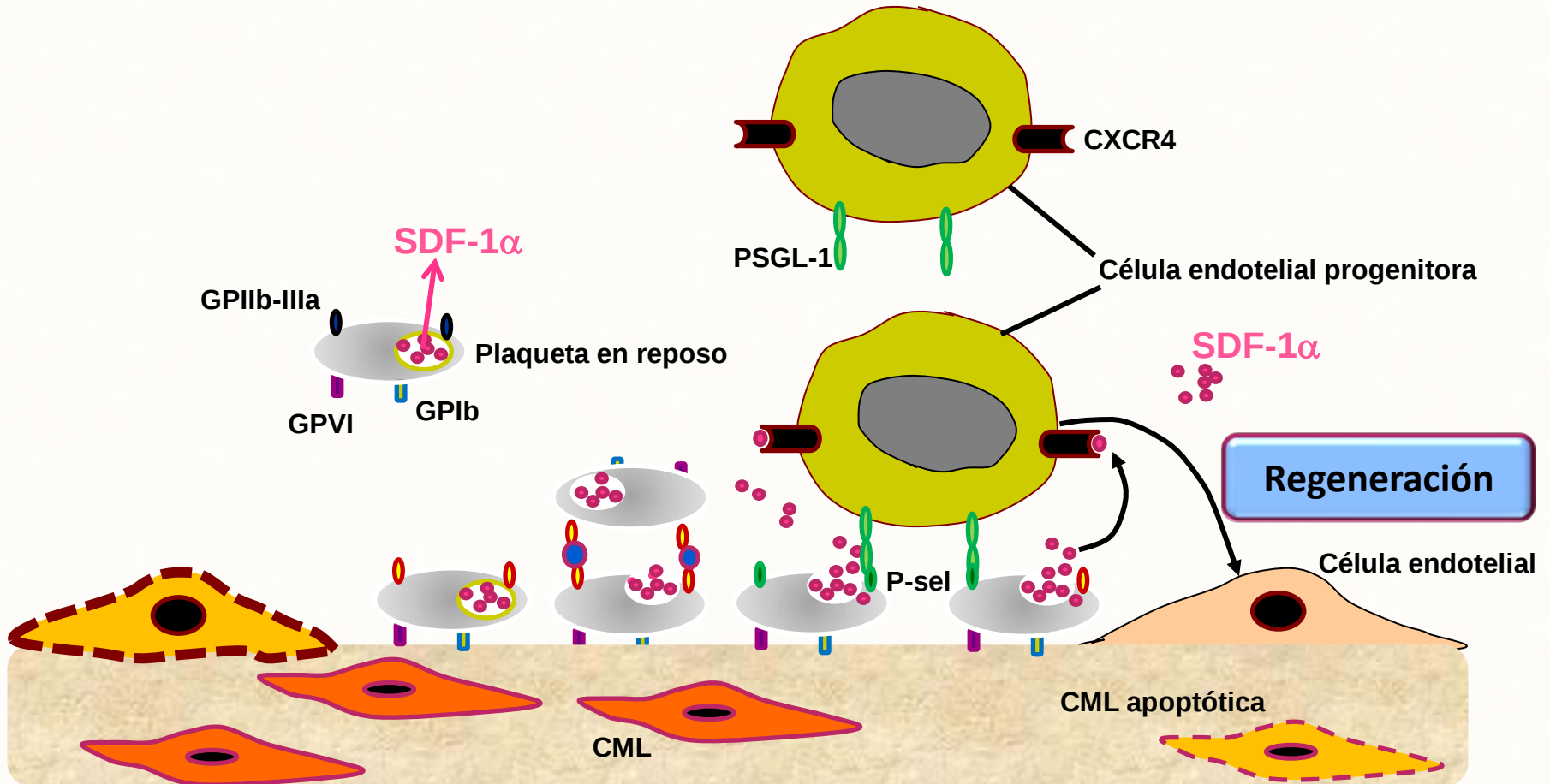


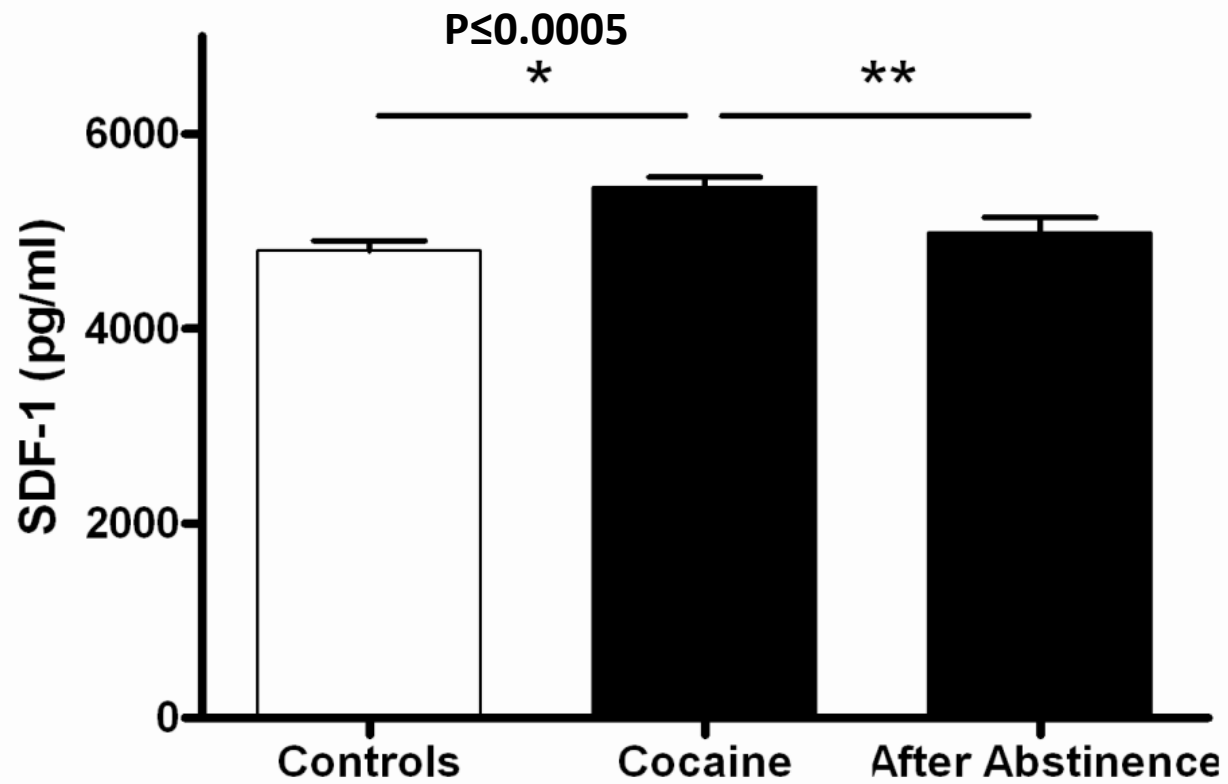






Papel de las plaquetas en la regeneración vascular





En resumen.....

- Las plaquetas juegan un papel fundamental no solamente en las complicaciones tardías de la aterosclerosis sino también son esenciales en su iniciación y progresión.
- La adhesión de las plaquetas a la célula endotelial es crítica en el inicio de la lesión aterosclerótica *in vivo*.
- Las plaquetas activadas liberan potentes citoquinas proinflamatorias y mitogénicas que contribuyen al reclutamiento de leucocitos/monocitos.

En resumen.....

- Por otra parte, evidencia reciente muestra que las plaquetas también podrían potencialmente participar en mecanismos regenerativos.
- En consecuencia, las plaquetas estarían involucradas en todas las etapas de la enfermedad vascular modulando una serie de procesos procesos patogénicos dinámicos.
- Un mejor conocimiento de los mecanismos que median la interacción de las plaquetas con la célula endotelial y sus consecuencias, es fundamental para la identificación de potenciales blancos terapéuticos.

Agradecimientos

- **Depto. Hematología-Oncología , P. Universidad Católica de Chile**
 - Diego Mezzano
 - Claudia Sáez
 - Paulina Olivares
 - Olga Panes
 - Soledad Rodríguez
 - Patricia Hidalgo
 - Karla Pereira
- **Depto. Radiología , P. Universidad Católica de Chile**
 - Juan Carlos Quintana
 - Rodrigo Jaimovich
- **Clínica Siquiátrica Universitaria, Universidad de Chile**
 - Julio Pallavicini
 - Carlos Ibáñez
 - Mónica Servat
 - Jonathan Véliz
- **Sección Medicina Nuclear, Hospital Clínico U. de Chile**
 - Teresa Massardo