

## *De la placa vulnerable solitaria, a la coronariopatía de múltiples vasos. De sus fundamentos, a las implicaciones terapéuticas modernas. Una realidad clínica en el espectro de los SICA<sup>§</sup>*

Eulo Lupi Herrera,\* Eduardo Chuquiure Valenzuela,\*\* Jorge Gaspar,\*\*\* Sergio Mario Férrez Santander\*\*\*\*

### Resumen

La información proveniente de los estudios clínicos, de la investigación experimental y como son las que se han derivado de las observaciones bioquímicas y las moleculares, retan el concepto clásico que hemos tenido durante años de la fisiopatogenia de los síndromes isquémicos coronarios agudos [SICA]. Las diferentes líneas de investigación han dado claro al pensamiento de que la estenosis de un vaso coronario dada por la placa vulnerable rota o erosionada, es sólo el episodio que "marca" un punto patológico-clínico en el horizonte de los SICA. Así, tradicionalmente en el escenario del infarto agudo del miocardio (IAM), producto de la pérdida de la estabilidad de la placa, ésta en apariencia es la única responsable en los estudios angiográficos coronarios. Sin embargo, la inestabilidad de la placa también puede ser causada por la inflamación, la que ejerce sus efec-

### Summary

FROM THE SINGLE VULNERABLE PLAQUE, TO THE MULTIPLE COMPLEX CORONARY PLAQUES. FROM THEIR BASIS, TO THE MODERN THERAPEUTIC APPROACH. A CLINICAL REALITY IN THE SPECTRUM OF THE ACUTE CORONARY SYNDROMES

Contemporary clinical and laboratory data have challenged our classical concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes [ACS]. Indeed, several independent lines of clinical evidence have supported that the critical stenoses cause only a fraction of the ACS. Acute myocardial infarction is believed to be caused by rupture of a vulnerable coronary-artery plaque that appears as a single lesion on angiography. However, plaque instability might be caused by pathophysiologic processes, such as inflammation, that exert adverse effects throughout the coronary vasculature and therefore result in

#### Iniciales

**ACD** = Arteria coronaria derecha.  
**ACx** = Arteria coronaria circunfleja.  
**ADA** = Arteria descendente anterior.  
**ARI** = Arteria responsable del IAM.  
**ARTS** = Arterial revascularization therapies study.  
**CESST** = Con elevación del segmento ST.  
**Cp HS** = Chlamydia pneumoniae.  
**CRVC** = Cirugía de revascularización coronaria.  
**FE** = Fracción de expulsión.  
**FVI** = Función ventricular izquierda.  
**IAM** = Infarto agudo del miocardio.

**IGF-I** = Factor de crecimiento similar a insulina.  
**PAPP-A** = Proteína A plasmática asociada a embarazo.  
**PCI** = Procedimiento coronario intervencionista.  
**PCR-HS** = Proteína C reactiva de alta sensibilidad.  
**SESST** = Sin elevación del segmento ST.  
**SICA** = Síndrome isquémico coronario agudo.  
**SOS** = Stent or Surgery trial.  
**SST** = Segmento ST.  
**USIC** = Ultrasonido intracoronario.  
**VD** = Ventrículo derecho.  
**VI** = Ventrículo izquierdo.

\* Subdirector de Investigación Clínica.

\*\* Médico adjunto del Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria.

\*\*\* Jefe del Departamento de Hemodinámica.

\*\*\*\* Subdirector de Enseñanza.

§ Del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México.

Correspondencia: Eulo Lupi Herrera. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" [INCICH, Juan Badiano Núm. 1 Sección XVI, Tlalpan 14080, México, D.F.]. E-mail: eulo.lupi@cardiologia.org.mx

tos, sobre todo el lecho coronario, actuando sobre múltiples placas inestables en este territorio vascular arterial. Estudios recientes de patología, de angiografía, de ultrasonido intracoronario y con otros métodos diagnósticos han consignado que pueden coexistir placas múltiples vulnerables o rotas en algunos enfermos con SICA, por ende nos indican que el proceso evolutivo no sólo se centra en la lesión que consideramos culpable o responsable del SICA. También se ha demostrado que esta patología que atañe a las placas coronarias, se ve asociado a elevaciones de la proteína C- reactiva y a otros marcadores de inflamación u otros reactivos de la fase aguda. Mas aún, dicho incremento se ha visto vinculado a un mal pronóstico de esos enfermos. Hasta ahora conocemos que parte de la cohorte de los enfermos con SICA [aproximadamente del 20–40%], se caracteriza por tener placas coronarias vulnerables múltiples y que éstos tienen a la vez con mayor frecuencia episodios cardiovasculares indeseables, por lo tanto adquiere el signo de un mal pronóstico a corto y a mediano plazo. De acuerdo a la información vigente, por lo tanto, hoy día debemos de aceptarlos como parte integrante del espectro clínico de los SICA. En particular esta cohorte en relación a los aspectos del tratamiento, se debe de enfocar no sólo en la estabilización de la placa que fue motivo del SICA; sino además con énfasis habrá que volcar nuestra mirada buscando una orientación sistémica del trato con miras a alcanzar la estabilización de las placas coronarias múltiples. Desafortunadamente, para esta población de enfermos con SICA, la recurrencia de episodios cardiovasculares indeseables es aún muy elevada, por lo que la vulnerabilidad o la ruptura de placas múltiples coronarias, es hoy día un verdadero reto cardiológico en el manejo farmacológico e intervencionista de los enfermos con SICA.

**Palabras clave:** Síndromes isquémicos coronarios. Coronariopatía múltiple. Inflamación.

**Key words:** Acute coronary syndromes. Multiplicity of coronary vulnerable plaques. Inflammation.

### Introducción

Los síndromes isquémicos coronarios agudos [SICA] con [C] o sin elevación [S] del segmento ST [SST] en todo lo extenso de su espectro clínico, en relación a los aspectos de la fisiopatología y en los rubros que se derivan de ellos, se ha demostrado que es ampliamente compleja; por lo tanto no se ha alcanzado una comprensión completa o integral de los mismos hasta nuestros días, aunque

multiple unstable lesions. Recent studies have demonstrated that ruptured or vulnerable plaques exist not only at the culprit lesion but also in the whole coronary artery in some ACS patients. It has also been reported that a ruptured plaque at the culprit lesion is associated with elevated C- reactive protein and other inflammatory markers, which indeed indicate a poor prognosis in patients with ACS. Also, multiple plaque rupture is associated with systemic inflammation, and patients with multiple plaque rupture can be expected to show a poor prognosis. Therefore some ACS patients [20–40%] may harbor multiple complex coronary plaques that are associated with adverse clinical outcomes. It should be accepted that this ACS population represent a part of the spectrum of the ACS, and in particular in this group of patients treatment should focus not only on the stabilization of the culprit site but also warrants a broader approach to systemic stabilization of the arteries. However, recurrent cardiovascular events in this population still remain unacceptably high, indicating that plaque rupture or vulnerability of multiple plaques is a current challenge in the management of ACS patients.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76: S1, 6-34)

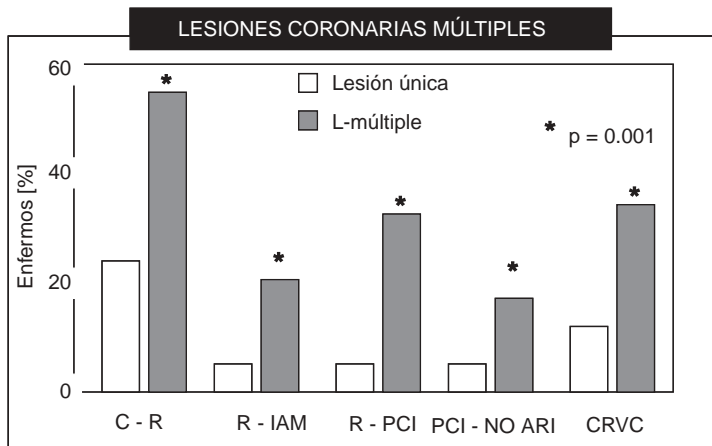
es de reconocerse que sí se ha logrado establecer normatividades clínicas o guías acerca de los mismos que son aplicables en la práctica diaria.<sup>1</sup> Por otro lado, no hay duda que las observaciones más recientes que abarcan los aspectos clínicos, los histopatológicos, los bioquímicos y los moleculares son: los que han permitido ahondar en estos temas y despejar interrogantes que resultan fundamentales para un mejor entendimiento de los SICA en todo el panorama que se le conoce

hasta la fecha. Desde las informaciones hechas en los años de 1985 por Kohchi R y cols,<sup>2</sup> en las llamadas placas coronarias inestables, así como las observaciones validadas por investigadores como: Walsh E y cols,<sup>3</sup> Sato T,<sup>4</sup> Baroldi G y cols,<sup>5</sup> van der Wal AC y cols,<sup>6</sup> y Moreno PR y cols,<sup>7</sup> lo que ha sugerido que: el proceso inflamatorio contribuye de manera relevante en la patogenia de este síndrome al estimular la respuesta homeostática y la vasoconstrictora de manera “local”. Estas observaciones patológicas, han sido confirmadas por estudios clínicos que se ven asociados a la presencia de “neutrófilos circulantes activados”, de linfocitos, de monocitos y de elevadas concentraciones de reactantes de fase aguda como la proteína C- reactiva de alta sensibilidad [PCR-HS] en enfermos con angina inestable, por lo tanto existen además datos fehacientes tanto de un proceso humoral y celular de orden o naturaleza sistémica y no sólo local.<sup>8-16</sup> Aspectos que son independientes o que no están asociados a la presencia de micro mionecrosis o de macro lesión miocítica, al demostrarse que tanto las troponinas como la creatina-cinasa permanecen dentro de lo normal.<sup>16</sup> Por otro lado, ensayos experimentales han aclarado que periodos breves del binomio isquemia-reperfusion son poderosos estímulos proinflamatorios que inducen la activación de los leucocitos y del complemento, producción de citocinas y de proteínas de la fase aguda. Estos hechos clínicos como los obtenidos en el laboratorio han retado o confrontado nuestros conceptos tradicionales en la fisiopatogenia de los SICA.<sup>17-24</sup> De hecho, no es infrecuente que al demostrar la presencia de una estenosis crítica coronaria en un segmento de este árbol vascular arterial, esta situación es sólo una parte o una fracción de todo lo que acontece en el territorio arterial del miocardio. Hoy día, en principio es considerado un error, pensar o concebir al IAM del ventrículo derecho (VD) como una enfermedad ateromatosa privativa de sólo la arteria coronaria derecha [ACD] o eventual de la arteria circunfleja [ACx].<sup>25</sup> Así mismo, la ruptura o la erosión de la capa superficial o íntima de una placa vulnerable se ha visto asociada con fenómenos de trombosis en otros sitios donde la mencionada estructura no tiene las características de ser crítica para la circulación. Información que ha hecho que nuestros recursos terapéuticos no sólo se enfoquen en la placa que consideramos como crítica e inestable, sino también en dirigir nuestros esfuerzos

en identificar aquellas otras que sin ser funcionalmente anormales sí son vulnerables, mismas que por lo general no son reconocibles en la tradicional angiografía coronaria. Así, de esta manera, aplicar el recurso terapéutico de forma local y así evitar o prevenir el hacer profilaxis sobre la aparición de futuros episodios coronarios agudos. Máxime cuando los estudios donde se han ensayado terapias medicamentosas con miras a estabilizar las lesiones de estos enfermos, requieren de meses o tal vez años para alcanzar de manera final esta meta. La intención de esta revisión por lo tanto es hacer énfasis en este aspecto que se notó hace ya varios años en los SICA; sin embargo, no se le prestó la debida atención, ni académica, ni clínica, que hoy es señalado como un aspecto relevante de la fisiopatología moderna de los SICA y que además tiene verdaderas implicaciones terapéuticas para un grupo de enfermos que en principio no luce minoritario dentro del horizonte de esta patología coronaria aguda. Con tal fin iremos desarrollando aspectos que hemos juzgado pertinentes para esta temática, que nos hacen girar nuestro pensamiento de la **placa vulnerable** solitaria a la múltiple, en donde la **“inflamación local”** va hacia la transcoronaria y en el que el denominador de fondo es la inflamación sistémica de manera actual, mas lo es como un importante integrante de las manifestaciones trombóticas de la aterosclerosis.

### Las placas múltiples complejas en enfermos con infarto agudo del miocardio

Hasta hace poco en el escenario de los SICA, en su clínica, la ruptura de una placa vulnerable se consideraba que reflejaba la actividad “única” o “solitaria” de una lesión ateromatosa; misma que es rota, fracturada, fisurada o erosionada por factores atribuidos localmente o por elementos ajenos que disparan o desencadenan esta condición anómala y que dan como consecuencia la oclusión trombótica aguda.<sup>26-41</sup> Sin embargo, los factores patofisiológicos que se piensa que precipitan la ruptura de la placa, ya sea como el resultado del adelgazamiento de la capa fibrosa atribuido al proceso inflamatorio, o como consecuencia de las influencias extrínsecas o de fuerzas mecánicas intraluminales moduladas por el tono simpático o por las catecolaminas, razonablemente y con el fundamento en los conocimientos vigentes se puede pensar, que lo hagan o lo ejerzan de cierta manera o siguiendo un patrón que afecte a



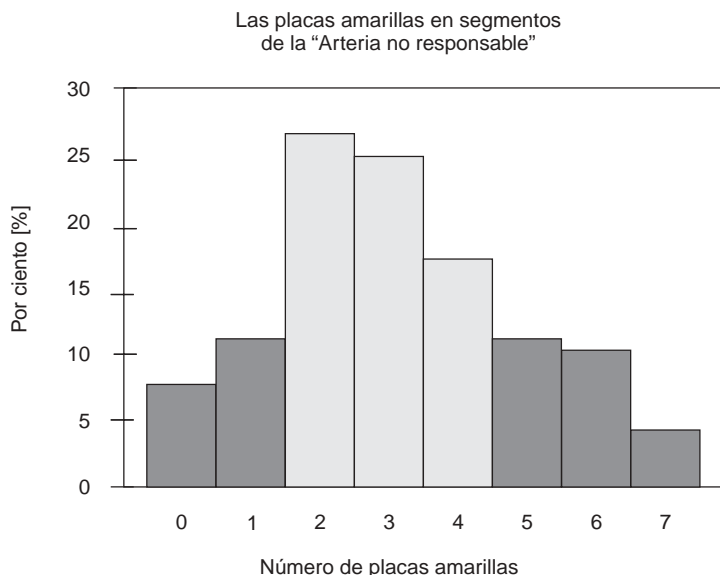
**Fig. 1.** En los enfermos con lesiones coronarias múltiples se observó con mayor frecuencia: la necesidad de repetir el cateterismo [C], de efectuar [PCI], el proceso del reinfarcto, el requerir PCI en la no ARI y de demandar CRVC. Aspectos que traducen una “evolución clínica cardiovascular adversa” de esta población. Modificado de Goldstein JA et al.<sup>55</sup>

“todo el lecho coronario y no de manera específica para una sola placa”. Dada la potencialidad de este efecto no focal y tomando en cuenta la naturaleza clásica difusa de la aterosclerosis, puede esperarse que la inestabilidad de la placa pueda ser en cierto grupo de enfermos de manera difusa y por lo tanto siguiendo un patrón plural, dando como resultado su acción en múltiples placas complejas, es decir ateromas inestables distantes o relativamente remotos a la lesión que identificamos como la culpable del SICA en la que ocurre el episodio trombótico y da el IAM.<sup>34,35,40,42-54</sup> En este sentido Goldstein J y cols,<sup>55</sup> han demostrado que en el escenario del IAM hay cierto grupo que pueden tener múltiples placas complejas demostradas en el estudio angiográfico realizado en la fase aguda, y más importante resulta señalar que estos mórbidos tienen un pronóstico clínico desfavorable (*Fig. 1*). Estas observaciones sostienen el concepto que la inestabilidad de la placa no es meramente un accidente vascular “local” o “solitario”, sino que muy probablemente refleja un proceso patológico y biológico mucho más “generalizado y de naturaleza sistémica” y que puede hacer perder la estabilidad en otras placas del lecho vascular arterial coronario. En sus estudios demostraron que las 2/5 partes de los enfermos tenían evidencia de placas múltiples complejas y que los afectados se caracterizaban por tener un curso clínico desfavorable a corto y a mediano plazo.<sup>55</sup> En estos casos con menor frecuencia requerían de un solo procedimiento intervencio-

nista monovascular, por el contrario resultaban más frecuentemente candidatos a cirugía de revascularización coronaria (CRVC) o a la realización de procedimientos coronarios intervencionistas [PCI] de múltiples vasos, con mayor deterioro de la función ventricular izquierda (FVI), al ser comparados con los que tenían sólo una placa compleja demostrada en los estudios angiográficos coronarios. La presencia de lesiones complejas múltiples resultó ser un marcador predictivo independiente de eventos clínicos cardiovasculares. Los enfermos con lesiones complejas múltiples tuvieron un curso clínico mucho más complicado durante el año que siguió al IAM, mayor número de episodios de angina y de reincidencia de SICA. Fueron más pronos a requerir PCI repetidos, no sólo sobre la arteria responsable del IAM (ARI) sino también en los otros lechos donde se habían identificado placas ateromatosas complejas. Es de mencionarse que este hecho angiográfico también se ha correlacionado en estudios de anatomía patológica de enfermos con patología isquémica aguda.<sup>32,56-61</sup> Trombos coronarios múltiples se han observado en 100 enfermos que fallecieron dentro de las seis horas del IAM [115 trombos en 74 enfermos]. Boden y cols,<sup>62</sup> a su vez han documentado 423 lesiones complejas en 274 enfermos con IAM no transmural. Una característica de estas lesiones complejas es su evolución gradual hacia la estenosis y la inestabilidad en la clínica. El concepto de inestabilidad de múltiples placas ateromatosas lo sostienen las angiografías que se han realizado en sujetos infartados, donde la historia natural al mes de seguimiento indica que hay una rápida progresión tanto de la lesión responsable del suceso como de las que no se habían considerado involucradas en el evento agudo.<sup>63,64</sup> Situación similar se ha observado en sujetos con angina inestable, demostrando que las estenosis que resultan de lesiones complejas están asociadas a un peor pronóstico, con una clara asociación entre el aspecto morfológico y la inestabilidad clínica. También este mismo tipo de lesiones se ha visto que puede guardar estabilidad en determinado tiempo.<sup>65-71</sup> Las muestras tisulares de la aterectomía de estas lesiones complejas han demostrado al ser comparadas con las placas estables en el mismo enfermo, que se caracterizan por tener un componente inflamatorio en la capa fibrosa, mismo que está más concentrado en el punto de la ruptura, proceso patológico, biológico y molecular local que ya ha sido comentado por numerosos auto-

res, mas recordemos que puede tener su origen en una causa sistémica afectando de una manera “generalizada” o de forma simultánea varias placas ateromatosas. Así el incremento del contenido integral de la placa puede ser el resultado del aumento de los lípidos plasmáticos por trastorno en el metabolismo, en especial o en particular del organismo, por las alteraciones sistémicas de tipo agregación plaquetaria y de la coagulación, que son factores que pueden ejercer su efecto sobre las placas erosionadas en cualquier parte del lecho coronario, amén de los factores externos mecánicos a la vez pueden manifestar su influencia de manera difusa sobre el mismo lecho.<sup>26-28,31,35-37,40</sup> Por otro lado, hay observaciones clínicas que dan soporte al concepto de que los procesos sistémicos ejercen su acción sobre las placas, como es el hecho de documentar en sujetos con IAM marcadores de inflamación elevados [la PCR y las proteínas amiloideas]. Se han establecido correlaciones entre las lesiones complejas múltiples con el incremento en los marcadores serológicos de actividad de los macrófagos en el contexto de la angina inestable.<sup>16,72-85</sup> Otros argumentos en este mismo sentido, son dados por el efecto cardioprotector, mediado vía antiinflamatoria que da la aspirina, la reducción en la frecuencia de IAM como las que producen las estatinas [acción sistémica hipolipemiente y antiinflamatoria] y local sobre las diferentes placas ateromatosas.<sup>83-98</sup> Estos diferentes sucesos patológicos, clínicos y angiográficos dan soporte al hecho de que al menos en cierto grupo de los sujetos con cardiopatía isquémica, la enfermedad se refleja como un proceso patofisiológico que da inestabilidad multifocal y una rápida progresión asociada con desequilibrio clínico de la circulación coronaria. Estas observaciones tienen efecto sobre las implicaciones que se relacionan a la historia natural de esta entidad y al manejo terapéutico moderno de los SICA. Abre la interrogante si la mejor estrategia sería estabilizar a las placas complejas múltiples con terapia medicamentosa [aspirina, medicación antiinflamatoria, con la acción enérgica con hipolipemiantes [estatinas]] o bien con la reperfusión con múltiple PCI o con la cirugía de revascularización coronaria [CRVC].<sup>83-85</sup> Los estudios angioscópicos de estas lesiones, mismas que se caracterizan por ser oclusiones totales o en algunos casos subtotales, con la evidencia de trombos o con estenosis y clara ulceración, fisuradas o con defectos intraluminales, que no representan un accidente vascular al azar

o por serendipia, parecen expresar un proceso más bien multisegmentario-arterial-coronario. Recientemente, para comprobar esta hipótesis Asakura M y cols,<sup>99</sup> realizaron angioscopia coronaria, de manera prospectiva en sujetos que habían sufrido IAM y que tenían un mes de evolución del mismo. En investigaciones previas se ha demostrado que las llamadas “placas amarillas” se observan como las lesiones culpables o están relacionadas con el IAM en el 93% de los enfermos, lo que sugiere que esta variedad de lesión aterosclerosa debe de jugar un papel relevante en la génesis del IAM.<sup>100-103</sup> La alta sospecha de la vulnerabilidad de las “placas amarillas” ha sido sostenido por Thieme T y cols,<sup>104</sup> al estudiar éstas cuando son removidas por aterectomía, los autores sugieren que se relacionan al ateroma o a la placa degenerada, están vinculadas con la producción de los SICA. Por lo que se ha consignado que esta variedad de lesión ateromatosa está íntimamente vinculada con la evolución adversa de estos enfermos al realizarse angioplastia con balón, lo que sugiere que éstas tengan un elevado potencial trombogénico. Asakura M y cols,<sup>99</sup> han demostrado que las placas amarillas se observan en el 64% de los sujetos con angina estable sin historia de IAM, en el 93% con IAM y en el 95% de los que tienen angina inestable. Thieme T y cols,<sup>104</sup> han encontrado una frecuencia similar, 57% en angina estable y en el 89% en la angina inestable. Ambas observaciones sostienen la idea de que las placas amarillas están ligadas a la vulnerabilidad y a la inestabilidad clínica de la cardiopatía isquémica y que son la causa de los SICA. Aunque la historia natural de las placas amarillas y su ruptura no está bien o totalmente establecida. En el estudio de Asakura M y cols,<sup>99</sup> las placas amarillas se documentaron no sólo en la ARI, mas también en las otras arterias coronarias o que no tenían la lesión culpable, observación angioscópica coronaria que indica que el proceso es similar y que éstas son múltiples en los vasos en algunos enfermos que acuden con IAM (*Fig. 2*). Por lo tanto, varias son las arterias que parecen estar afectadas en sujetos que acuden con IAM y la presencia de este evento isquémico agudo se puede reflejar en un escenario de coronariopatía múltiple con la formación de placas vulnerables. Por lo tanto, cuando los enfermos se presenten con IAM, algunos de ellos pueden tener placas vulnerables adicionales y siempre existe la posibilidad de que acontezca



**Fig. 2.** Las placas amarillas se encuentran en la misma proporción en la ARI, como en la arteria no responsable del IAM. [ $3.7 \pm 1.6/3.4 \pm 1.8$  placa/arteria]. El IAM representa sólo una parte o resulta únicamente un marcador del proceso multicoronario de la ruptura de una de las placas vulnerables. Modificado de Asakura M y cols.<sup>99</sup>

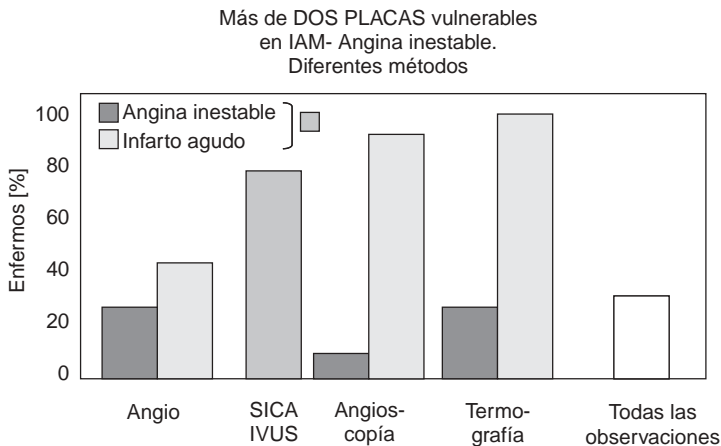
otro SICA, de tal manera que deben de ser tratados de una manera intensiva con terapia que incluye la administración de agentes hipolipemiantes con hidroximetil glutaril coenzima A reductasa, que se ha visto que somete la incidencia del IAM, que es más efectiva en sujetos que lo han tenido que en aquellos que carecen de este antecedente.<sup>105</sup> Concordante con la observación de Asakura M y cols.,<sup>99</sup> que al no observar nuevos SICA en los sujetos en los que habían demostrado múltiples placas amarillas en un período de 2.5 años de haber sido tratados o medicados con estatinas. Por lo tanto las estatinas pueden cambiar la apariencia de las placas amarillas y estabilizarlas reprimiendo su vulnerabilidad en este escenario.

### La progresión y la regresión espontánea

Guazzi MD y cols,<sup>61</sup> han presentado evidencia de actividad multifocal en enfermos con patología coronaria con IAM. En 44 sujetos con y sin IAM, en los primeros han observado que el número de lesiones que progresan es superior, es decir en aquellos que han sufrido un IAM. Bemis CE y cols,<sup>106</sup> han comunicado que el 52% de 73 sujetos que habían experimentado IAM sufrieron progresión de sus lesiones coronarias en

un intervalo de 23.8 meses. Kramer JR y cols,<sup>107</sup> reportaron este mismo fenómeno en el 65% de los que habían sufrido IAM, en cambio en los que no habían tenido esta variedad de SICA fue de 44% en un periodo de observación de 36.5 meses. En la angina inestable [que no es sinónimo de IAM] a su vez, se ha observado en las revaloraciones angiográficas coronarias progresión de la enfermedad con intervalos de observación de 44, 15 y 8 meses. Otra observación que apoya el proceso multifocal coronario es el estudio en necropsias hechas por Falk E,<sup>56</sup> al encontrar en 44 sujetos con IAM fatal 51% de trombos. De acuerdo a Guazzi MD y cols.,<sup>61</sup> el 49% de las lesiones no culpables del IAM parecen no estar estables en el periodo postinfarto, al 38% se les nota progresión con aspecto angiográfico morfológico de ser "complejas" y el 11% demuestra regresión y pérdida de su complejidad. Si bien estas son las cifras señaladas por los autores mencionados, hay aspectos cruciales que deben tomarse en consideración cuando es la angiografía coronaria el método utilizado con miras a identificarlas, ya que ofrece algunas limitaciones y que pueden radicar en: **1.** El IAM es impredecible de poderse decir su futura ubicación en el miocardio en base o con fundamento al estudio angiográfico o inclusive con la medicina nuclear. **2.** La angiografía coronaria de las lesiones se obtienen de unos pocos cuadros de cine y el proceso ateroscleroso es sumamente dinámico. **3.** La coronariografía no puede detectar las lesiones que sufren remodelación positiva, que no va hacia la luz vascular y por lo tanto no serán detectadas por este método angiográfico de diagnóstico universal.<sup>61,108</sup> Por lo tanto, la verdadera incidencia de las lesiones ateromatosas que se encuentran en proceso de actividad no se ha logrado precisar con toda exactitud a la fecha. Por ende, las diferentes observaciones sugieren o son consistentes con la hipótesis de que el IAM es un hecho en la clínica que sólo "marca" la progresión de la enfermedad que involucra varias placas ateromatosas y que no es puramente un reflejo de la actividad de una sola lesión coronaria. Los estudios de Van Belle E y cols,<sup>109</sup> por medio de angioscopia coronaria aplicada en la ARI, dentro del mes que ha ocurrido este episodio de los SICA, han demostrado que la cicatrización de esta lesión requiere más de 30 días y que la placa amarilla inestable con trombo adherido es muy común durante este periodo. Este hallazgo puede explicar, al menos parcialmen-





**Fig. 3.** Las observaciones con los diferentes métodos diagnósticos permiten decir que habrá más de dos placas vulnerables tanto en la angina inestable como en el IAM. Hecho que será igual o superior al 30% en el IAM de acuerdo a la experiencia de varios investigadores.<sup>101,102,109,149-151</sup>

te, el comportamiento tan peculiar de las lesiones relacionadas con el infarto, mismas que son o lucen más pronas a reocluirse que las otras afecciones en semanas o meses aun después de haber realizado tratamiento fibrinolítico, también lo es cuando se refiere a lesiones tratadas mecánicamente con la angioplastia, de ocurrir ésta se sabe que tiene un efecto deletéreo sobre la FE a corto plazo, lo mismo se ejerce concierne en el proceso de remodelación ventricular y en la sobrevivencia de estos individuos. Las características relevantes de la lesión coronaria relacionada al IAM durante el primer mes que sigue al mismo son: **1.** La presencia de trombo en el 77%, **2.** la existencia de una placa amarilla 79%, y **3.** morfología definida como compleja en el 54% de los casos, aspectos morfológicos que están muy vinculados a la inestabilidad de la placa. Estos hallazgos de la lesión responsable en el lapso del mes post IAM no son tiempo dependiente, de tal manera que se pueden documentar con la misma frecuencia al día 10, 12 ó 30 postinfarto. En cambio de acuerdo a Mizuno K y cols,<sup>101</sup> cuando la angioscopia se realiza a los dos meses del IAM, la placa está cicatrizada en el 82% de las veces y se nota como una estructura “blanca” y con cero por ciento de trombos. Por el contrario, estos investigadores<sup>101</sup> señalan que cuando la angioscopia se realiza a las horas o días de haberse instalado el IAM hay una alta frecuencia de placas amarillas con trombos, lo que también ha sido comunicado de manera independiente por otros autores. Ueda Y y

cols.,<sup>102</sup> aunque en una casuística que abarca pocos enfermos [diez] que fueron estudiados al mes del IAM, han encontrado placas amarillas en todos ellos, trombos en el 60% y los llamados colgajos de la capa íntima en el 40%. Es menester señalar que aunque esta población estudiada es reducida, los hallazgos antes descritos se documentaron en sujetos que en la mayoría habían recibido una combinación de terapia mecánica y a la vez fibrinolítica, por lo tanto no es tan representativa del escenario del periodo post IAM.<sup>109</sup> Otros autores<sup>110</sup> que hacen el procedimiento angioscópico a las dos semanas del IAM sólo encontraron placas amarillas en el 50% de los enfermos y trombos en el 43% de las lesiones, cifras menores para ambas observaciones ya referidas.<sup>102,109</sup> Son relevantes los hallazgos angioscópicos de placas amarillas, y aquellas con trombos son frecuentes en el postinfarto, mismas que se asocian con inestabilidad, pero que también pueden estar presentes en ausencia de síntomas. La incidencia de la angina post IAM oscila entre el seis y el 21% en las diferentes series, por lo tanto el estado clínico es un pobre elemento para identificar o predecir sobre la inestabilidad de la placa, ya que los estudios angioscópicos indican que esta condición es un hecho por demás frecuente [del 75% al 80% de la población estudiada por diferentes autores con este método diagnóstico] (Fig. 3).

### La morfología de la placa y el posible efecto de la fibrinólisis en la coronariopatía múltiple

El uso de los agentes fibrinolíticos tiene un efecto benéfico sobre el trombo. Sólo el 30% de los enfermos que reciben esta terapéutica conservan la protrusión del trombo, comparado con el 70% en los que no han recibido esta manipulación farmacológica [ $p < 0.02$ ], sin embargo no han referido que reduzca su prevalencia entre grupos tratados o no con estos trombolíticos.<sup>109</sup> Con el uso de estos fármacos sólo ha demostrado una tendencia mayor en poner en evidencia las lesiones ulceradas, mas la prevalencia de placas uniformemente blancas [indicador de estabilidad] es menor que en los sujetos tratados, lo que traduce el hecho de que la lisis expone más o a un mayor número de lesiones ulceradas. Este tipo de tratamiento ha dado nuevos conocimientos en la morfología de la placa después de la lisis en el escenario del IAM, demostrándose que la fibrinólisis es capaz de abatir la masa trombóti-

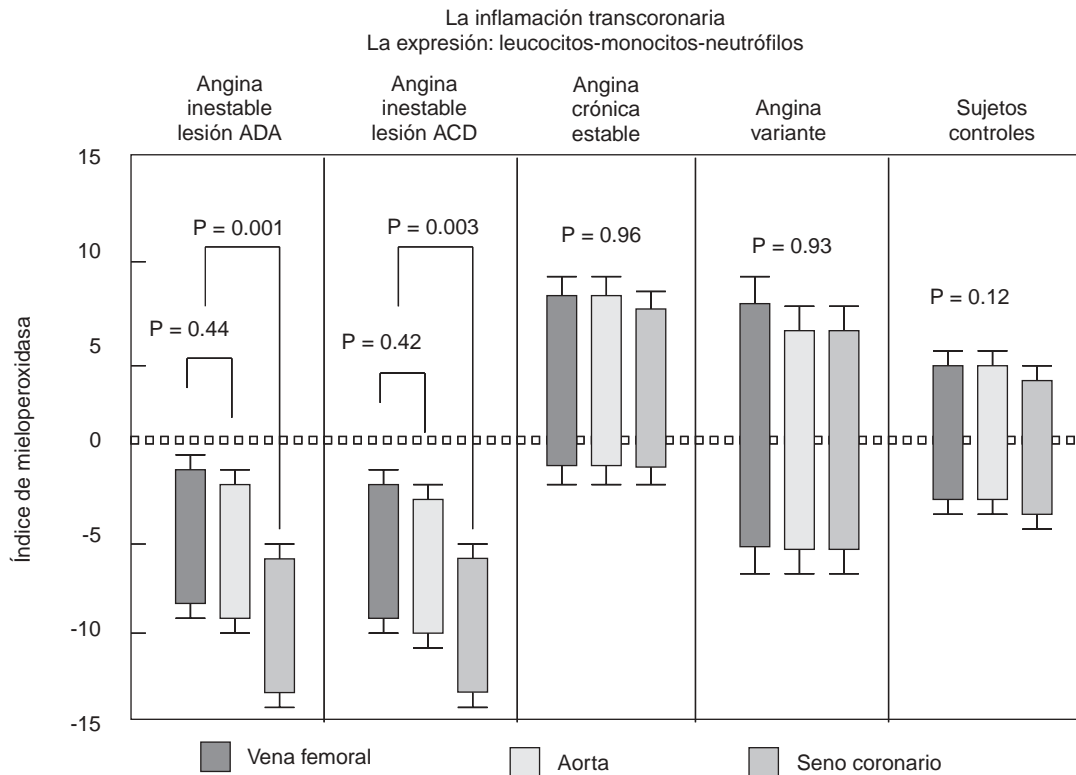
ca, pero sorpresivamente dejando al descubierto las características que delinear la inestabilidad de la placa, misma que dura varias semanas y que es más frecuente después de haberse aplicado este recurso, mismo que es el más utilizado universalmente en el tratamiento del IAM.<sup>109</sup> Algunos estudios<sup>110,114</sup> han comparado la sensibilidad de la angiografía con la de la angioscopia para la detección de trombos, aunque en pocos se ha investigado en la fase del IAM. La sensibilidad para detectar trombo que luzca como un “defecto de llenado” se ha comunicado del 16 al 27%, mas si se asocia a criterios como: el de ser de bordes ulcerados, defecto de llenado intraluminal, bordes deshilachados, los trombos se pueden ver documentados hasta en el 65% de los enfermos. Está demostrado que la angiografía tiene un menor poder que la angioscopia para detectarlos en el escenario clínico; sin embargo es posible que en enfermos con coronariopatía múltiple después de haber pasado el efecto lítico, se pudiera dejar ver más de una lesión coronaria que sugiera vulnerabilidad y ésta no necesariamente estaría ubicada en la arteria responsable del SICA.

### La inflamación múltiple de las arterias coronarias en la angina inestable

La posibilidad de que el lecho coronario tenga un proceso inflamatorio y que no sea sólo una situación local de una placa, se ve apoyado por los hallazgos recientes de múltiples placas complejas en sujetos con IAM (*Figs. 2 y 3*).<sup>55,61,99</sup> También, con fundamento en los resultados de los estudios endoscópicos coronarios y de anatomía patológica donde se encuentran trombos frescos simultáneos en placas fisuradas como ya se ha consignado.<sup>61,102,104,109</sup> El concepto de inflamación múltiple se refiere hoy día a la presencia de más de una placa fisurada y por lo tanto, a más de una arteria coronaria epicárdica mayor afectada de manera segmentaria. Existen otros tipos de investigaciones que también avalan esta idea, los que consideran verdaderas implicaciones en el entendimiento moderno de la patofisiología de los SICA, en su tratamiento y en su prevención de los mismos, aspectos que se pueden definir mejor con el uso del ultrasonido intravascular coronario, como lo ha sugerido von Birgelen C y cols. y por Tacano M y cols.<sup>113,114</sup> Los estudios de Mazzone A y de Servi S y cols,<sup>115,116</sup> midiendo la expresión de los leucocitos con CD 11b y CD 18 en la aorta y en el seno

coronario han demostrado en la angina inestable activación de los monocitos y de los leucocitos. Se ha puesto en evidencia que existe una marcada activación de los neutrófilos en la sangre periférica de sujetos con angina inestable, mas no en aquéllos con condición estable o en los sujetos control. La actividad de estas células de la sangre se determinó conociendo el contenido de la mieloperoxidasa de los neutrófilos, que se considera un índice mucho más sensible de inflamación que aquella que se obtiene midiendo CD11b y la expresión de CD18.<sup>8,117</sup> Buffon A y cols,<sup>118</sup> cuestionan si la activación presumiblemente inflamatoria de los neutrófilos en sujetos con angina inestable estaba confinada a la arteria responsable o si bien también se veía en otras arterias con lechos angiográficos presumiblemente normales o con lesiones en otros territorios del árbol coronario. Para ello seleccionaron sujetos con estenosis coronarias de la ADA y de la ACD. De manera simultánea midieron el contenido de mieloperoxidasa de los neutrófilos de la aorta, de la vena femoral y de la gran vena cardíaca [que selectivamente drena la sangre de la ADA pero no de la arteria coronaria derecha] (*Fig. 4*). Incluyeron en su estudio sujetos con y sin angina estable, con lesión en la ADA, con angina variante e individuos sin enfermedad coronaria. El contenido de la mieloperoxidasa fue similar en los sujetos con angina inestable [-3.9 y -5.5, con cifras plasmáticas negativas que traducen que está depletada la enzima producto de la activación de los neutrófilos] cuyos valores fueron significativamente menores que en los grupos sin enfermedad coronaria, controles y con angina variante. Es importante mencionar que: independientemente del sitio de la estenosis de la ADA o ACD, el contenido de la mieloperoxidasa de los neutrófilos de la gran vena cardíaca estuvo disminuida de manera significativa en sujetos con angina inestable [-6.4 con lesión de la ADA y -6.6 en la ACD]. Mas esta situación no ocurrió en sujetos con angina estable, en individuos con angina variante, ni en los considerados como controles. Los autores concluyeron que: estos hallazgos de activación “difusa” de los neutrófilos en el lecho coronario en enfermos con angina inestable, es independiente de la localización de la lesión culpable, lo que cuestiona seriamente el concepto de “lesión única vulnerable” como la responsable de los SICA en el escenario de la angina inestable.<sup>118</sup> Sus observaciones confirman las comunicacio-





**Fig. 4.** Independiente del sitio donde se ubique la estenosis del vaso arterial coronario, en la angina inestable: el contenido de mieloperoxidasa estuvo abatido [reducción de la enzima por activación de los neutrófilos], en el seno coronario de estos enfermos, lo que traduce activación inflamatoria transcoronaria y afección vascular arterial coronaria múltiple. Modificado de Buffon A y cols.<sup>118</sup>

nes previas de que en enfermos con angina inestable, los leucocitos se ven activados cuando atraviesan el lecho coronario y que tal fenómeno se ve detectado de una manera sistemática.<sup>8,9,119</sup> Esta activación transcoronaria no está confinada a la vasculatura donde se ubica la lesión responsable y que por lo tanto es el territorio sujeto a la isquemia miocárdica aguda. De hecho, la activación de los neutrófilos ocurrió de una manera similar en sujetos donde la ADA no era la ARI, es decir ésta estaba ubicada en la ACD, la que por definición anatómica no drena su torrente sanguíneo en la gran vena cardíaca. En modelos animales en donde se ha concretado el binomio isquemia-reperusión los neutrófilos se activan a los 15 minutos. En enfermos con angina inestable, los infiltrados celulares inflamatorios son observados frecuentemente en la mayoría de las placas en los estudios *post mortem* al igual que en los especímenes de aterectomía.<sup>120,121</sup> Aunque Falk y cols,<sup>37</sup> consignaron 103 placas fisuradas y trombosadas en 47 sujetos;

Davies MJ y Thomas AC,<sup>32</sup> 111 ateromas con esta misma patología en 76 individuos, en ninguno de sus trabajos discuten la posibilidad y el significado o la eventualidad en la clínica de la ruptura simultánea de placas múltiples. Arbustini E y cols,<sup>122</sup> han mencionado la existencia de múltiples placas con infiltrados celulares inflamatorios, los que a su vez tienen un alto contenido de citoquinas pro-inflamatorias. La posibilidad de que las placas se fisuren de una manera múltiple y simultánea en sitios diferentes de la arteria responsable del SICA como producto del estrés mecánico luce poco probable. Es más razonable especular que el proceso inflamatorio sea multifocal o que esté diseminado a nivel del endotelio, lo que hace cambiar las características de la interfase entre la sangre y las paredes vasculares de un estado de vasodilatación y de anticoagulación, a un escenario procoagulante y vasoconstrictor al mismo tiempo, activando las metaloproteinasas y las colagenasas, mismas que son las responsables de la activación de las

células endoteliales y de la lisis de la cápsula de la placa en los sitios más débiles de la misma. Si los neutrófilos se activan interactuando con la superficie de las placas inflamadas o como el resultado del contacto con un endotelio coronario inflamado difusamente no se conoce o no se ha puntualizado. De Servi S y cols,<sup>116</sup> no han detectado activación de los monocitos, ni de los neutrófilos a través de la lesión coronaria estenótica culpable en sujetos con angina inestable. Por el contrario, la posibilidad de inflamación coronaria difusa se sugiere con fundamento a las observaciones en las alteraciones del flujo coronario y en las anomalías de la captación de F-18 deoxiglucosa en los territorios perfundidos por arterias sin aparentes estenosis o lesiones culpables en sujetos con IAM reciente y en aquéllos con angina inestable.<sup>122-125</sup> Es menester mencionar que en el 10% de los sujetos que son sometidos a CRVC por angina inestable se les ha observado “estrías inflamatorias rojas” en las arterias no estenosadas.<sup>126</sup> Por otro lado, la prevalencia de marcadores de inflamación sistémicos se han consignado en los SICA. La PCR-HS y las citoquinas pro-inflamatorias [IL-6] se documentan elevadas en el 70% de los enfermos con angina inestable importante en el momento de su admisión, en el 50% al ser egresados y hasta en el 45% a los seis meses de su seguimiento. Este incremento en sus niveles está asociado claramente a inestabilidad clínica recurrente y al IAM. Las observaciones en relación a estos marcadores han indicado que las elevaciones de PCR y de IL-6 ocurren antes de que acontezca el incremento de los productos biológicos, que traducen necrosis prácticamente en todos los enfermos en donde el IAM es precedido por angina inestable y en un poco menos del 50% de aquéllos en los que no es antecedido por ella. Lo que sugiere: que los agentes causales de la trombosis coronaria y de la vasoconstricción no son necesariamente los mismos en todos los sujetos con SICA. El hecho de encontrar activación de los neutrófilos a medida que atraviesan el lecho coronario en sujetos con angina inestable, se debe considerar como un marcador del proceso inflamatorio diseminado que acontece en esta vasculatura arterial en particular. Si la intensidad del estímulo fluctúa, el proceso puede dar variaciones del tono vascular [vasoconstricción-vasodilatación] y eventualmente también de los fenómenos trombóticos.<sup>8,76,77,80,127-129</sup> Estas observaciones retan una vez más el concepto tradicional de

la inestabilidad de una sola placa ateromatosa coronaria en el escenario de los SICA. A su vez la hipótesis de inestabilidad múltiple de los ateromas ha estimulado el desarrollo y la búsqueda de nuevas técnicas modernas que van encaminadas a detectar la pérdida de la estabilidad de tales placas. En el reciente trabajo de Spagnoli LG y cols.,<sup>130</sup> analizan el apartado de la “multiinflamación” de las arterias coronarias epicárdicas en sujetos que han fallecido de IAM. Los estudios de necropsia en sujetos que han muerto por IAM, de manera consistente se han encontrado infiltrados profusos de células inflamatorias en el sitio de la ruptura del ateroma responsable del SICA, hallazgo independiente del aspecto morfológico de la placa, lo que sugiere que la inflamación juega un papel relevante que determina la fractura de la placa.<sup>6</sup> Aunque estos estudios no han fijado su atención acerca de la posibilidad de que el proceso inflamatorio o la activación de las células, en especial los linfocitos T, se limiten a la lesión culpable o también ocurra de una manera difusa en otros segmentos de la circulación coronaria.<sup>27,35,44,51,56,131</sup> Para probar la hipótesis de Spagnoli LG y cols.,<sup>130</sup> de que el proceso celular inflamatorio es de naturaleza multifocal, procedieron a realizar un estudio citométrico del flujo de acuerdo a la técnica propuesta por este mismo grupo de trabajo. Utilizando este método que permite determinar de manera cuantitativa los componentes celulares de las arterias epicárdicas demostraron que las placas ateromatosas exhiben los siguientes hechos: **1.** Una elevada proporción de células inflamatorias en los sujetos con infarto antiguo y en el IAM al ser comparados con los individuos controles, **2.** Un mayor porcentaje de células T en sujetos con IAM reciente que en los que tenían necrosis antigua y **3.** Una profusa actividad celular difusa tanto en la ARI como en las que no son las causales del infarto, pero no en el caso de los individuos con necrosis antigua.<sup>130,132</sup> Sus observaciones, demuestran la alta prevalencia de células inflamatorias en el proceso isquémico coronario y confirman la evidencia acumulada durante los últimos años de que la aterosclerosis es un proceso o enfermedad inflamatoria. Más importante resulta decir que sus datos permiten asentar que el individuo con IAM, a diferencia de aquel que es portador de uno crónico, tiene un patrón de inflamación distinto, estando caracterizado en los primeros por un incremento significativo de los linfocitos T. Hallazgo que a

su vez da conocimiento al hecho de que la activación y la proliferación de los linfocitos T puede jugar un papel en el proceso de transición de la fase crónica a la etapa aguda de la cardiopatía isquémica. De acuerdo con Neri Seneri GC y cols,<sup>133</sup> han documentado un incremento transitorio significativo de linfocitos T en la sangre periférica de sujetos con angina inestable, también Caligiuri C y cols,<sup>134</sup> mencionan que el receptor de los linfocitos T activados es del 57% en sujetos con angina inestable, comparado con un 23% en enfermos con la variedad estable. Tomando este conjunto de hechos y los consignados por otros autores, se sugiere porque en el escenario del IAM se asocia a una activación importante de los linfocitos T, a su vez con la liberación de interferón gamma y por la acción de otras citocinas dan origen a la activación difusa de varios tipos de grupos celulares, las que incluyen las células de músculo liso, los monocitos, los macrófagos en los diversos ramos de las arterias coronarias epicárdicas.<sup>135-137</sup> En estudios previos *post mortem* se ha demostrado que en los SICA existe la asociación con la trombosis coronaria múltiple, que da afección microvascular y activación transmiciocárdica en regiones distintas o remotas a la de la lesión culpable, lo que favorece la progresión a corto plazo de las mismas. Las correlaciones de orden patológico con las angiográficas y las clínicas dan sostén al concepto de que la inestabilidad de la placa no es meramente un accidente vascular “local” o solitario, sino probablemente más bien es un proceso patofisiológico mucho más generalizado que potencialmente puede hacer perder la estabilidad de diversas placas coronarias en diferentes puntos del árbol arterial epicárdico (*Fig. 2*).<sup>32,55,56,99,118,130</sup> Los factores causales de esta activación difusa aterosclerosa del circuito arterial coronario hoy día no se han puntualizado, parecen múltiples e inclusive pueden tener su localización en un territorio alejado del mismo. Independientemente de las causas, la activación inflamatoria de las células en el ateroma coronario pueden tener verdaderos efectos deletéreos a través de diversos mecanismos, mismos que incluyen incremento de la trombogenicidad por el aumento en la expresión del factor tisular, aceleramiento en la degradación de la matriz por acción de las metaloproteinasas y por vasoconstricción producto de la liberación y acción de la endotelina.<sup>31,41,44,51,56,131</sup> A su vez estos mecanismos operando de manera preferente en el sitio

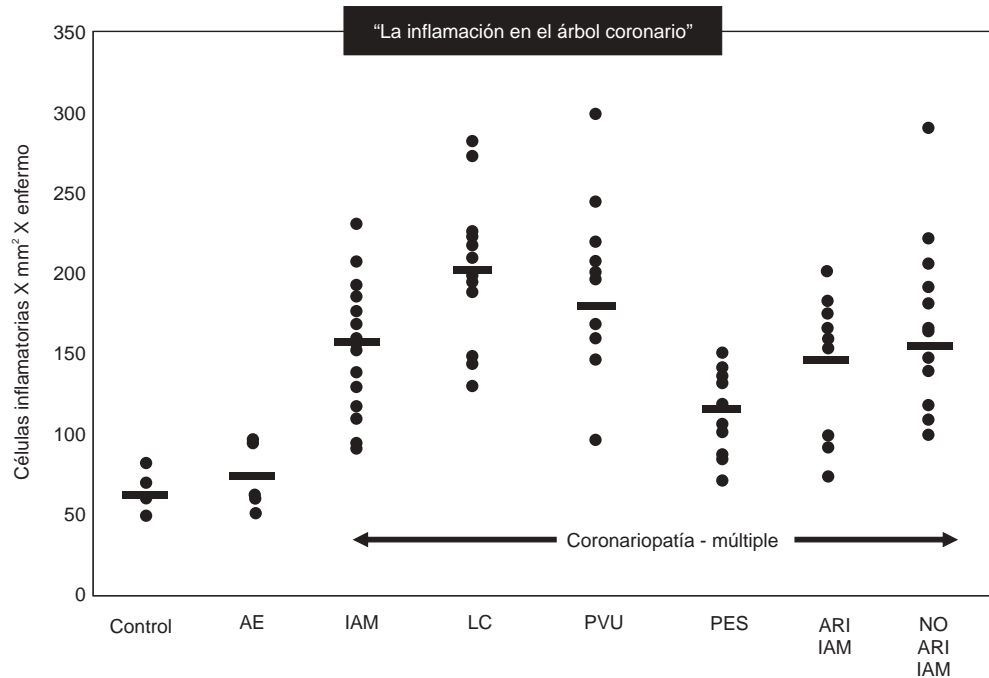
de la placa que resulte la de “mayor vulnerabilidad” da origen a oclusiones coronarias permanentes o transitorias y por ende a las manifestaciones clínicas del SICA. El hecho de que los enfermos después del IAM están ubicados con un riesgo mayor de tener nuevos eventos isquémicos coronarios causados por placas que inicialmente no se consideraban potencialmente letales, ha generado la hipótesis que por factores circulantes se produzca daño sobre las células de músculo liso y las endoteliales, y que en su momento sea uno de los factores responsables de la activación de la placa.<sup>138</sup> Hay varios estudios que han demostrado la presencia del proceso de la apoptosis en las placas aterosclerosas, lo que puede ocasionar denudación de la misma y dar la transición a la etapa de la vulnerabilidad.<sup>139-141</sup> Esta hipótesis se ha sostenido por la observación reciente de que la placa con erosión y sin ruptura es una causa también de la trombosis y donde el endotelio vascular apoptoico desarrolla actividad procoagulante.<sup>142,143</sup> Por lo tanto, la apoptosis de células del endotelio de las lesiones aterosclerosas es una posible determinante de la transición de placa estable al estado de vulnerabilidad. Valgimigli M y cols,<sup>144</sup> estudiaron el suero de 40 individuos sanos, de 32 enfermos con angina estable y de 41 con SICA, logrando demostrar que el suero de los enfermos con SICA tuvo un efecto proapoptótico en las células endoteliales humanas, hecho que sostiene la teoría de la existencia de agentes circulantes que pueden ser la causa potencial de activar las diversas lesiones aterosclerosas. Un mejor conocimiento y entendimiento de los generadores de la inflamación se debe de tener antes de que este proceso que luce relevante en la patofisiología de los SICA se vuelva una meta terapéutica, particularmente ante la sospecha de que el mecanismo que dispara a la inflamación no necesariamente radica en la lesión coronaria responsable o bien está obligadamente localizado en la circulación arterial coronaria.<sup>145</sup> La aterosclerosis ha dejado de ser considerada un proceso degenerativo vinculado al sólo avanzar en la edad. A partir del año de 1970, se ha obtenido evidencia de que la aterosclerosis es una condición biológicamente activa que resulta como respuesta al daño vascular de tipo inflamatoria-proliferativa-trombótica.<sup>7,26,27,35,41,44</sup> Es claro hoy día que la inflamación juega un papel dominante tanto en su inicio como en la progresión de la misma y que la convierte de un

estado estable a uno inestable en la cardiopatía isquémica.<sup>31,44,51,131,146</sup> Por lo tanto, la habilidad de detectar e identificar el proceso de la inflamación de las arterias humanas antes de que las lesiones se ulceren o se fracturen, lo que abarca necesariamente a las que se localizan en arterias que no han sufrido grados de estenosis no significativas, lo que implicaría estabilizarlas, son las metas que se tienen hoy en día por alcanzar en la clínica en el futuro próximo cercano, tanto con la implementación y aplicación de terapias locales endovasculares como con las de acción sistémica medicamentosa.<sup>146</sup> Todos estos conceptos acerca de la “coronariopatía múltiple” se han visto reforzados por las aportaciones muy recientes de Mauriello A y cols,<sup>147</sup> quienes examinaron 544 segmentos de arterias coronarias de 16 enfermos con IAM, 109 áreas de cinco individuos con angina estable y de 304 zonas de nueve sujetos que se consideraron como controles. Los resultados de este estudio se caracterizaron por haberse documentado en la cohorte con IAM:  $6.8 + 0.5$  segmentos vulnerables en cada sujeto con esta patología, además de haberse identificado la lesión responsable del SICA. En cambio en los enfermos con angina estable y en los controles, fue de  $0.8 + 0.3$  y de  $1.4 + 0.3$ , respectivamente. En el grupo con IAM, independientemente del tipo de placa documentada, mostraron mayor número de infiltrados inflamatorios comparados con las otras dos cohortes [ $121.6 + 12.4$  células por  $\text{mm}^2$  versus  $37.3 + 11.9$  células por  $\text{mm}^2$  versus  $26.6 + 6.8$  células por  $\text{mm}^2$ ,  $p = 0.0001$ ]. Un hallazgo relevante fue que en los enfermos con IAM el proceso inflamatorio no sólo se ubicó en las placas vulnerables y “también en aquéllas consideradas estables” (Fig. 5). Resultados que expresan una actividad inflamatoria tres a cuatro veces mayor, no sólo en la ARI, en otras áreas y en las zonas estables en los sujetos que mueren por IAM, al ser comparados con los de angina estable y los individuos controles. Por lo tanto, el IAM fatal se caracteriza por una inestabilidad inflamatoria de naturaleza difusa y no sólo con la presencia de una sola placa vulnerable, aspectos patológicos que no se notaron en el resto de la población analizada. Esta información es a la vez consonante con la de Tanaka A y cols,<sup>148</sup> quienes usando Ultrasonografía IntraCoronaria (USIC), investigaron la ruptura de placas alejadas de la responsable del SICA, ellos demostraron con esta técnica diagnóstica que la mayoría de los enfer-

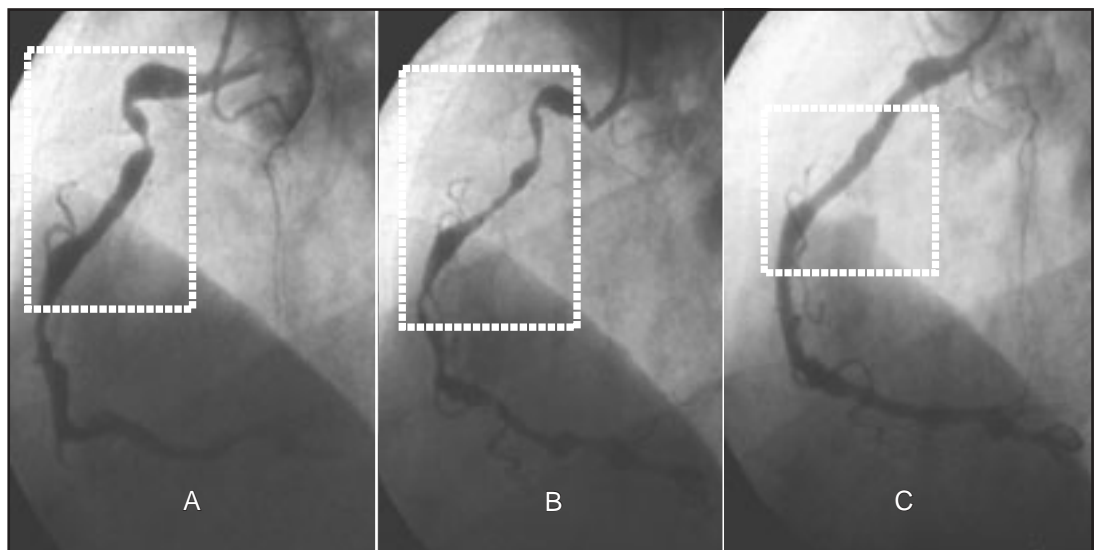
mos tenían más de una placa rota. Si bien las observaciones con el USIC inicialmente arrojaron cifras cercanas al 79% de los sujetos con la presencia de “múltiples placas rotas”, la experiencia promedio documentada, actualmente se considera que este método diagnóstico las reconoce en el 25 – 30% de las veces en el escenario de los SICA<sup>149-151</sup> (Fig. 3). Tanaka A y cols,<sup>148</sup> demostraron que aquellos enfermos con IAM y placas rotas múltiples se caracterizaron por tener un mal pronóstico al ser evaluados a 35 meses [ $p = 0.01$ ], al ser comparados con las cohortes que no tuvieron esta característica múltiple anómala de las arterias coronarias que se están analizando en esta revisión.

### La identificación de los enfermos con coronariopatía múltiple y sus posibles caminos terapéuticos en nuestra época

Todo parece indicar que la incidencia en la que se puede documentar la “coronariopatía múltiple” en el escenario de los SICA, es del 20 al 40% de acuerdo al tipo de la cohorte analizada y al método utilizado para investigar esta modalidad clínica. La población con SICA, tiene menor probabilidad de sobrevivencia libre de situaciones cardiovasculares indeseables, por ende en la clínica es y debe ser siempre muy relevante su identificación lo antes posible (Figs. 1 y 6). De acuerdo a diferentes observaciones, éstos tendrán un número mayor de factores de riesgo coronario [más de tres]. Esta asociación fue consignada por Tanaka A y cols,<sup>148</sup> en el 82% de los sujetos que tenían rupturas de placa múltiples y en el 40% en los que no había esta situación [ $p = 0.01$ ]. Aspectos de orden epidemiológico que pueden dar cierta orientación que en la clínica estamos frente a esta variante de la patología de los SICA. Temática que está acorde con las observaciones hechas por Berenson GS y cols,<sup>152</sup> en niños y en la población adulta joven del estudio del corazón Bogalusa, en donde se notó que factores de riesgo coronario múltiples se ven asociados a una mayor extensión de la coronariopatía. Sin embargo, esta consideración es todavía inespecífica y es un verdadero reto actual el identificar dicha población. Para esta probable situación es posible valernos de marcadores circulantes de inflamación como son: la PCR-HS, las citoquinas, la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la HSP60 producida por la *Chlamydia pneumoniae*



**Fig. 5.** Los resultados graficados expresan una actividad inflamatoria tres a cuatro veces mayor, no sólo en la arteria con la lesión responsable, en otras áreas y en las zonas o en los segmentos estables en los sujetos que mueren por IAM, al ser comparados con la cohorte con angina estable y con los sujetos controles. AE = angina estable, IAM = infarto agudo del miocardio, LC = lesión culpable, PVU = placa vulnerable, PES = placa estable y ARI = arteria responsable del infarto. Modificado de Mauriello A et al.<sup>147</sup>



**Fig. 6.** Enfermo que acudió con IAM anterior extenso, quien se trató con la estrategia fármaco-invasiva. Se obtuvo éxito en alcanzar la permeabilidad de la arteria descendente anterior, obteniéndose flujo epicárdico y miocárdico óptimo = TIMI-4.<sup>218</sup> Se documentó además lesión coexistente de la arteria coronaria derecha [A], la que no se trató en ese preciso momento siguiendo los lineamientos contemporáneos aceptados.<sup>1</sup> Al cuarto día de su evolución, presentó SICA CESST [elevación del segmento ST en las derivaciones DII, DIII], por lo que fue llevado a un segundo estudio angiográfico coronario de urgencia. Nótese la progresión tan rápida hacia la estenosis de la lesión coronaria [B] a pesar de haber estado recibiendo: ASA, inhibidores de la GP IIb/IIIa, HBPM, clopidogrel y dosis elevadas de estatinas. El proceso documentado apoya el concepto de: “actividad inflamatoria multivascular coronaria en el IAM”. De manera subsiguiente fue tratado con PCI [angioplastia más stent] con éxito [C], amén de continuarse con su tratamiento con: ASA, clopidogrel y dosis elevadas de estatinas.<sup>202</sup>

[Cp-HSP60]. En el año de 2003, Sano T y cols,<sup>153</sup> demostraron que la placa rota responsable del SICA [es decir la lesión culpable] se asocia a elevaciones de la PCR. Un año más tarde Hong MK y cols,<sup>154</sup> llegan a la misma conclusión y además consignan que los incrementos de la PCR son o resultan ser un predictor clínico independiente de la ruptura de la placa, observándose en situaciones cardiovasculares adversas, las que incluyen: el episodio cerebrovascular agudo, la enfermedad coronaria, la lesión vascular periférica y la muerte súbita.<sup>75,155</sup> La fractura de la placa acontece con mayor frecuencia en el sitio donde la capa fibrosa es más delgada, el cual a su vez es el punto donde hay un mayor número de infiltrados de macrófagos y de células espumosas. Además los macrófagos degradan la matriz extracelular por el proceso de fagocitosis o bien liberando los activadores del plasminógeno y la familia de las metaloproteinasas, las que debilitan la delgada capa fibrosa y por ende predisponen a la fractura de la placa. Se ha demostrado<sup>148</sup> que los enfermos con la ruptura de la placa en el sitio o en el área culpable tuvieron las cifras más altas de PCR cuando éstos se compararon con aquéllos sin ruptura de la misma [ $3.1 \pm 0.5$  mg/litro *versus*  $1.9 \pm 0.4$  mg/litro,  $p = 0.04$ ]. Al mes de presentado el IAM, los investigadores notaron además, que el “número de placas rotas” correlacionaron de una manera positiva con los niveles plasmáticos de PCR-HS [ $r = 0.68$ ,  $p < 0.01$ ]. Burke AP y cols,<sup>156</sup> consignan que la PCR puede estar asociada con los ateromas de capa delgada, mismos que se consideran estructuras vulnerables. Aspecto que establecieron al realizar tinciones inmunohistológicas para la PCR en sujetos que tenían enfermedad aterosclerosa avanzada y que presentaron el episodio de la muerte súbita. En una investigación angiográfica hecha por Zairis MN y cols,<sup>157</sup> encontraron que la PCR se vio vinculada a la presencia de lesiones coronarias múltiples y con las características de ser complejas. Otros sugieren que la PCR-HS no es sólo un marcador “inocente” de actividad inflamatoria sistémica vascular, sino que además juega un papel activo muy relevante en la ruptura o en la fractura de la placa y en la trombosis subsiguiente.<sup>148,158-160</sup> Desde los años de 1987 Cole CW y cols,<sup>161</sup> y en 1990, De Servi S y cols,<sup>162</sup> sabemos que los PCI producen una reacción inflamatoria que se puede considerar significativa en la pared del vaso tratado, lo que da como consecuencia engrosamiento de la capa

neo-íntima y de manera eventual más tardíamente el proceso patológico de la reestenosis. Gottsauner-Wolf M y cols,<sup>163</sup> Gasparone A y cols,<sup>164</sup> han demostrado que la PCR-HS se incrementa después de la realización de los PCI de manera dependiente del tiempo, alcanzando su máximo pico o acmé a las 48 horas, lo que a su vez puede predecir la aparición subsiguiente de la reestenosis coronaria. En este proceso de inflamación en el sitio de daño vascular mecánico ocasionado por el PCI, es en donde la integrelina - leucocito Mac-1 [CD 11 b/CD 18] juega un papel central o primordial en su génesis.<sup>165-169</sup> Los PCI inducen la activación y la regulación a la alta de Mac-1 en la superficie de los neutrófilos observándose su máxima respuesta a las 48 horas, lo que también se ha visto asociado al proceso patológico indeseable de la reestenosis. Aunque se piensa que la PCR es producida fundamentalmente en el hígado, lo que refleja por ende una actividad inflamatoria sistémica, los estudios de investigación acerca de la PCR han indicado que también ésta se puede localizar y tal vez generar en otros tejidos, como son las propias placas ateromatosas.<sup>170-173</sup> Sin embargo, se desconoce si la PCR es producida en la misma placa ateromatosa o en la pared vascular lesionada por el PCI. Tampoco se ha puntualizado si la liberación local de la PCR juega un papel preponderante en la activación de Mac-1 y finalmente en la reestenosis. Aspectos que han sido recientemente aclarados por Inoue T y cols.<sup>174</sup> En esta última investigación se realizaron dos protocolos o líneas de análisis por separado [el 1 y el 2]. En el primero [1], los autores midieron la concentración plasmática de la PCR-HS en la muestra arterial coronaria distal y en el área proximal a la lesión culpable en 36 enfermos con angina estable y en 13 con la variedad inestable. En el segundo protocolo [2], determinaron los niveles plasmáticos de la PCR-HS y el Mac-1 activado en la superficie de los neutrófilos en la sangre del seno coronario y en la periférica de 20 enfermos que iban a ser sometidos a la colocación de stents. Sus resultados fueron los siguientes: Analizando el protocolo 1, las concentraciones plasmáticas de la PCR-HS fueron mayores en la muestra colectada de manera distal tanto en aquéllos con angina estable [ $p < 0.05$ ] como en la población inestable [ $p < 0.01$ ]. El gradiente de concentración de la PCR-HS [PCR-HS distal menos la PCR-HS proximal,  $p < 0.05$ ], así como la PCR-HS proximal [ $p < 0.05$ ] como la distal [ $p < 0.05$ ]

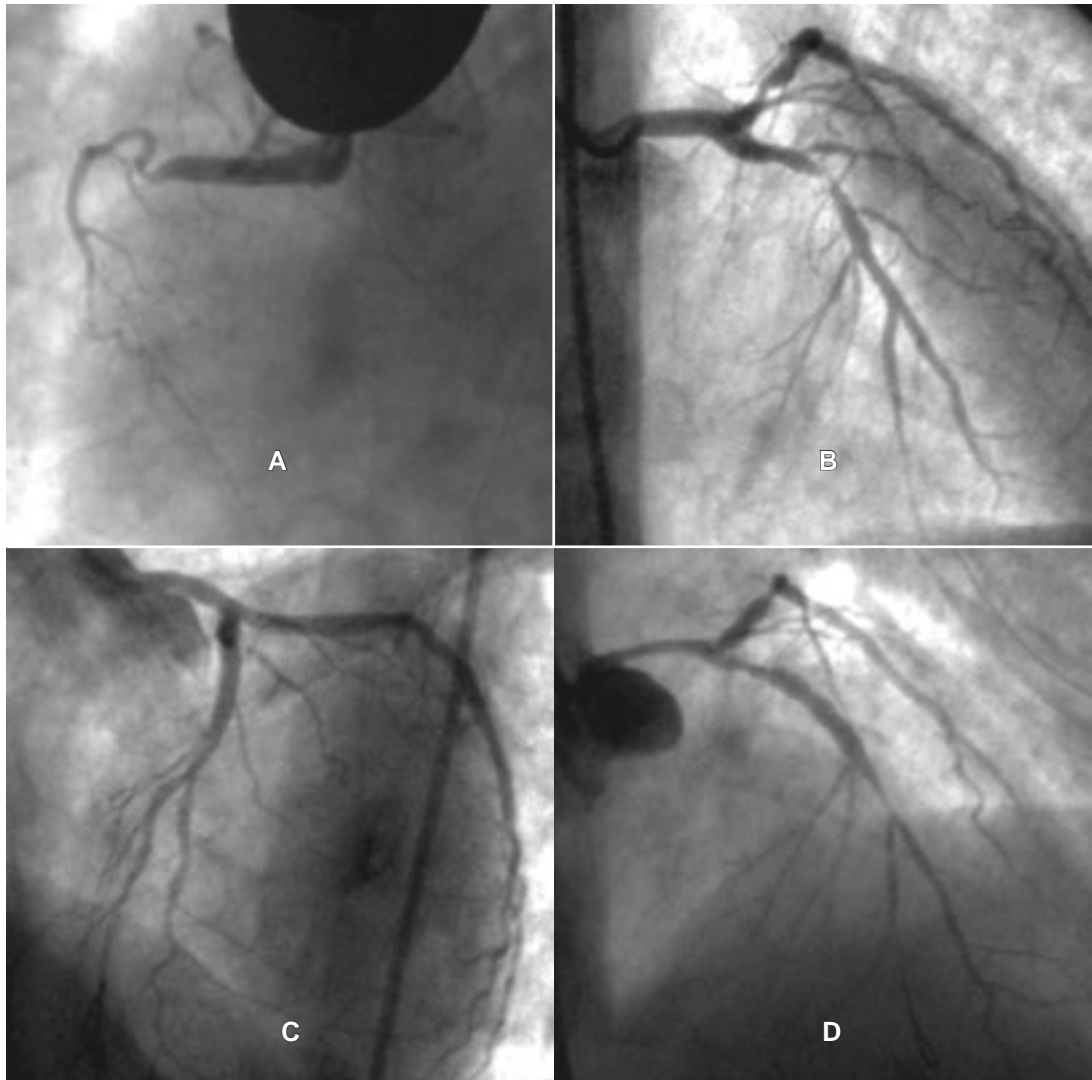


fueron mayores en la cohorte con angina inestable que en aquéllos con la tipo estable. En el protocolo 2, el gradiente o la diferencia transcardíaca de la PCR-HS [concentración hemática del seno coronario menos la obtenida en la sangre periférica] y de Mac-1 activado, se incrementó de manera gradual después de la colocación del stent, obteniéndose para ambos la máxima concentración a las 48 horas [ $p < 0.001$  *versus* las cifras plasmáticas basales]. Hubo además, una correlación positiva [ $r = 0.45$ ,  $p < 0.01$ ] entre el gradiente transcardíaco de PCR y Mac-1 activado a las 48 horas. Las diferencias de PCR-HS trans-lesión coronaria y las documentadas a través del lecho coronario sugieren fuertemente que la PCR-HS plasmática, al menos en cierta cuantía es producida en el sitio de la lesión vascular vulnerable. Apoyan esta observación Yasojima K y cols,<sup>172</sup> cuyos hallazgos, demuestran que las células parecidas a las musculares ubicadas dentro de la placa aterosclerosa fueron positivas para la PCR. Observaciones de Ishikawa T y cols,<sup>173</sup> también apoyan el concepto de que la PCR es sintetizada en el seno de la lesión vulnerable. Calabró P y cols,<sup>175</sup> han consignado en ensayos *in vitro* que las células humanas de músculo liso del árbol coronario pueden producir PCR como respuesta a la acción de las citoquinas inflamatorias. Por lo tanto, todo parece indicar que la PCR elaborada de manera local puede actuar como un promotor del proceso inflamatorio en las placas vulnerables o en la pared vascular lesionada por los PCI. Todo sugiere que la PCR es o ha resultado ser una proteína funcional (no sólo un marcador), que refiere inflamación, lo que la puede convertir en un futuro blanco de tratamiento en la estabilización de la placa vulnerable, lo que ayudaría a alcanzar la estabilización en los SICA, o más deseable aún, para crear prevención de los mismos al menos en algunas de sus facetas [la reestenosis]. Numerosos estudios han demostrado que los períodos breves de isquemia y de reperfusión son un poderoso estímulo pro-inflamatorio, capaces de inducir la activación de los leucocitos, así como del complemento, la producción de citocinas y la síntesis de las proteínas, así como los reactantes de la fase aguda.<sup>16-24</sup> Los niveles plasmáticos elevados de la PCR se ven asociados a un curso clínico desfavorable.<sup>15</sup> Liuzzo G y cols,<sup>80</sup> han estudiado si el binomio isquemia-reperfusión y el daño que este mecanismo produce es capaz de inducir este incremento de la PCR, buscando la

relación temporal entre las concentraciones de la PCR y la de los episodios isquémicos en 48 enfermos con angina inestable y en 20 con angina variante, en donde la isquemia del miocardio es producto de espasmo arterial oclusivo. Obteniéndose muestras sanguíneas en el momento de la admisión, a las 24, 48, 72 y 96 horas. Al ingreso las determinaciones de la PCR fueron significativamente mayores en los enfermos con angina inestable que en aquellos que tenían angina variante [ $p < 0.001$ ]. En la cohorte con angina inestable, se registraron 70 episodios de isquemia [ $1.5 \pm 2$  por enfermo] y en el grupo con angina variante 192 [ $9.6 \pm 10.7$  por enfermo] documentados con el método de monitorización del Holter. Se conoce<sup>80</sup> que las concentraciones de la PCR no se vieron incrementadas en ninguna de las poblaciones investigadas durante las 96 horas del estudio, ni tampoco aconteció esta situación si los episodios de isquemia se prolongaron más allá de diez minutos. De acuerdo a sus hallazgos tanto en la población con angina variante como la portadora de angina inestable, en esos márgenes de tiempo estudiados sugiere: que el binomio isquemia-reperfusión no es capaz de estimular la respuesta de la fase aguda de la producción de la PCR. La elevación de la misma en los enfermos con angina inestable refleja sólo actividad inflamatoria en las arterias coronarias o en algún otro territorio del organismo. Los niveles plasmáticos de la PCR inician su ascenso a las seis horas de haberse provocado o aplicado el estímulo agudo y alcanzan su valor pico o acmé a las 48 horas, de suprimirse el factor causal de manera abrupta, las cifras de la PCR caen de manera exponencial, habiéndose determinado una vida media de la PCR aproximadamente de 19 horas.<sup>176,177</sup> Lo que hace pensar que si la isquemia era la causa de modificaciones de los niveles de la PCR, ésta hubiese sufrido un incremento entre las 48 y las 72 horas de haberse presentado los episodios de isquemia. También nos sugieren que los niveles de la PCR traducen que: además de ser un marcador de la inflamación, ésta participa en el proceso y que no está vinculada a las situaciones de isquemia-reperfusión en los SICA. El comportamiento de la PCR, es por lo tanto diferente del de la P-selectina soluble, ya que ésta sí se ve incrementada después de los episodios de isquemia en sujetos con angina inestable y en situaciones de espasmo coronario, pero no es así cuando la angina es producto del esfuerzo físico en individuos con angina estable.<sup>178-180</sup>

Bayes-Genis A y cols,<sup>181</sup> en el año de 2001, establecieron la hipótesis de que la proteína plasmática A-asociada al embarazo [PAPP-A], la que de hecho está presente tanto en los hombres como en las mujeres, pudiera ser uno de los marcadores que pudiesen identificar a los sujetos con placas ateromatosas inestables. La PAPP-A, es una metaloproteinasa unida al zinc con elevado peso molecular. Por lo tanto, por estas características fisicoquímicas resulta una molécula potencialmente pro-aterosclerótica y es un activador específico del factor I- de crecimiento, similar a la insulina [IGF-I], el cual es un mediador reconocido de la aterosclerosis.<sup>182-184</sup> Los investigadores examinaron los niveles de expresión de la PAPP-A en placas inestables de sujetos que fallecieron súbitamente de causas cardiovasculares y encontraron la PAPP-A elevada en las células y en la matriz extracelular las placas rotas o erosionadas, pero no en las estructuras de naturaleza estable. Así los niveles circulantes de PAPP-A, están más elevados en los enfermos con angina inestable y con IAM, que en la población controles o con coronarias estables [p < 0.001]. Un valor de corte de 10 mL U/litro permitió identificar a la cohorte con SICA, teniendo esta cifra una sensibilidad del 89.2% y una especificidad del 81.3%. Los niveles de la PAPP-A correlacionan con los de la PCR y con los de la IGF-I, no así con los indicadores tradicionales de daño de miocardio [troponina I o T, CK-MB]. Por estos hallazgos, se considera hoy día a la PAPP-A, como un nuevo marcador en los SICA. Ciertas proteínas de calor de choque [en particular las: Heat-shock-proteins: HSPs], son elementos que tienen fuertes propiedades inmuno-antigénicas, mismas que se consideran el nexo entre la infección y la inflamación en los SICA. Xu Q y cols,<sup>185</sup> encontraron una asociación entre los anticuerpos a micobacterias HSP65 y el engrosamiento de las arterias carótidas. También se ha vinculado a la presencia de la HSP60 humana a la severidad de la enfermedad isquémica por varios autores a partir de los 2000.<sup>186-189</sup> La HSP60 producida por la *Chlamydia pneumoniae* [Cp-HSP60], ha resultado de particular interés en esta temática que se analiza por sus propiedades inmuno-genéticas y pro-inflamatorias.<sup>190,191</sup> En un estudio realizado por Ciervo A y cols,<sup>192</sup> se observa una elevada prevalencia de los títulos de Ab -IgG Cp-HSP60 en sujetos con SICA comparada con valores control. Biasucci LM y cols,<sup>193</sup> demuestran que la positividad en el sue-

ro para Cp-HSP60 es un marcador con alta sensibilidad y especificidad para los enfermos con SICA, cifras que no están relacionadas con los títulos de Ab -IgG Cp-HSP60, ni de PCR- HS, ni a los indicadores de daño celular como son las troponinas. Hasta ahora el papel patogénico de Cp-HSP60 en los SICA requiere de estudios específicos orientados en este sentido y su valor como indicador de inestabilidad amerita un análisis en poblaciones portadoras de esta patología de mayor tamaño. Por ello, podemos concluir que los estudios realizados con los biomarcadores antes citados nos indican que el proceso inflamatorio del lecho arterial coronario se extiende más allá de los sitios donde acontece la ruptura de placa de la lesión culpable del SICA y que la utilización de ellos nos permite al menos sospechar, o tener casi la seguridad de que el proceso inflamatorio abarca territorios vasculares coronarios distantes del que fue el motivo del IAM o del SICA SESST. Aunque la aparente lesión única es considerada como la crítica en el momento que acontece el SICA y ésta es tratada por medio de PCI, la posibilidad de que existan otras placas con rupturas o con erosiones en sitios remotos [del 20 al 40% de los enfermos], situación que es de mal pronóstico. Por lo tanto, en la mente de los cardiólogos clínicos e intervencionistas, debe estar presente la posibilidad de ofrecer un tratamiento médico y a la vez mecánico que vaya enfocado a la estabilización de tales estructuras vasculares anormales que representan un riesgo potencial y que hasta ahora se ha demostrado que inciden negativamente en el compuesto morbi-mortalidad en los SICA. En este escenario, luce relativamente fácil la indicación de un tratamiento médico que actuaría tanto en la circulación sistémica y sobre todo en el lecho coronario, donde la acción sobre la lesión culpable con el PCI sería "local" y la medicamentosa sería "global" (Figs. 6 y 7). Queda la posibilidad de una acción mecánica [con PCI o con CRVC] sobre otras lesiones donde se demuestre que existen lesiones complejas o con el método diagnóstico apropiado de placas vulnerables o inclusive rotas que no hayan dado en ese momento la obstrucción vascular coronaria aguda. Para analizar este difícil apartado, creemos que es menester recordar algunos aspectos conocidos acerca del sitio donde acontecen con mayor frecuencia las rupturas en las arterias coronarias nativas. Los estudios angiográficos coronarios realizados en el año de 2004



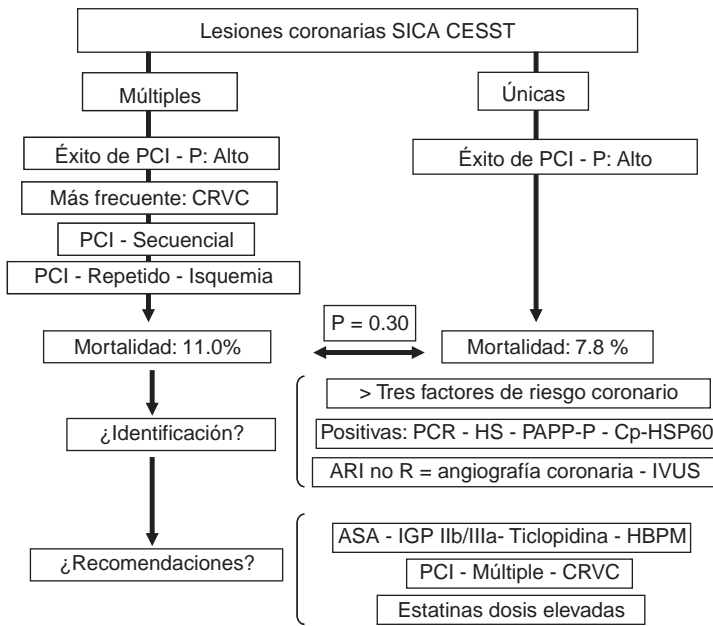
**Fig.7.** Enferma con IAM posterior–inferior, mismo que aconteció dos semanas antes y que acude con SICA SESST. Es llevada a arteriografía coronaria, documentándose obstrucción completa proximal de la arteria coronaria derecha. El objeto opaco redondeado corresponde al transductor del ecocardiograma [A]. Además se visualizan lesiones críticas coronarias en: la unión proximal–media de la arteria descendente anterior y en el segmento proximal de la arteria circunfleja [B]. Se efectúa ecocardiograma perfusorio del miocardio que denota irrigación microvascular normal de la cara anterior del ventrículo izquierdo (*Fig. 8–A*). Se insertan stents en ambos segmentos enfermos [C]. Presentándose fenómeno de no reflujo de manera casi inmediata [D]. Los hallazgos traducen enfermedad coronaria de los tres vasos con la presencia de placas coronarias múltiples activas. La respuesta muy anormal a la inserción de los dispositivos intracoronarios metálicos puede atribuirse a la inflamación activa con respuesta vasoconstrictora muy anormal de estos lechos coronarios. La evolución clínica fue adversa y requirió de la inserción de balón intra-aórtico de contrapulso, de inotrópicos positivos, de vasopresores y de asistencia mecánica ventilatoria. A pesar de la morbilidad observada en el escenario del SICA, no hubo mortalidad en esta enferma.

por Wang JC y cols,<sup>194</sup> en sujetos que han sufrido SICA CESST han demostrado que las lesiones coronarias tienden a ubicarse o localizarse en el tercio proximal de las tres coronarias, aunque es sabido que no todas las oclusiones de este territorio son producto de la ruptura de una placa o de la erosión de la misma (*Figs. 7 A y*

*B*). Así mismo Naghavi M y cols,<sup>195</sup> y Burke AP y cols,<sup>196</sup> consideran que no todas las rupturas necesariamente terminan en una trombosis con la consiguiente oclusión coronaria aguda. En los SICA en general, es relevante conocer la distribución axial de las rupturas en las arterias coronarias nativas, y se han analizado median-

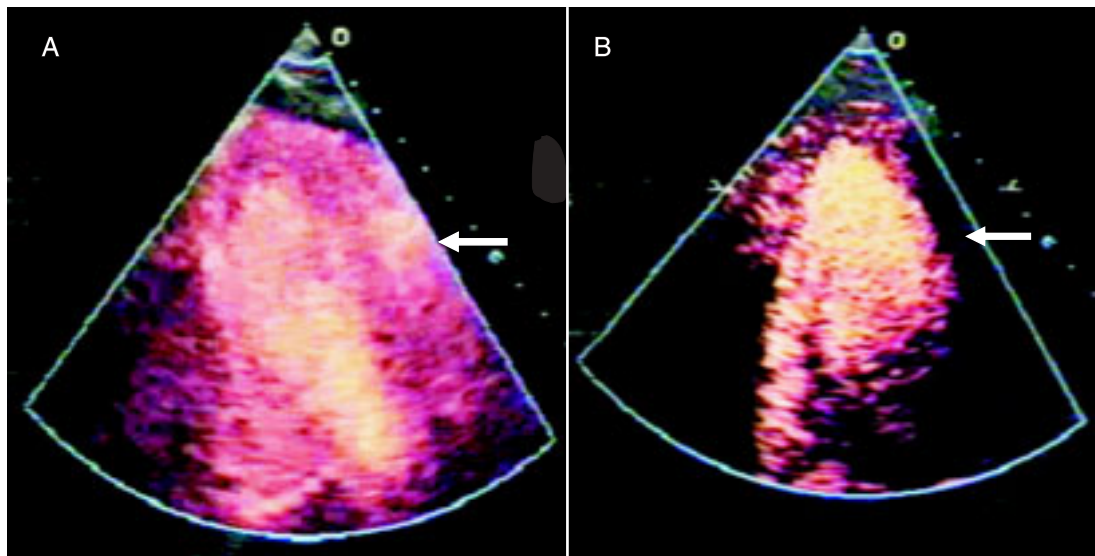
te ultrasonido intracoronario el sitio más frecuente de la ruptura de las placas en las arterias nativas en el escenario del IAM.<sup>197</sup> La investigación la efectuaron en los tres vasos arteriales coronarios de 392 enfermos, de los cuales 231 tuvieron SICA y 161 la variedad estable de la coronariopatía. El USIC pudo detectar la ruptura de la placa en 206 sujetos, en 158 que tenían el SICA y en 48 que se habían considerado estables. En la población con SICA [206 enfermos] hubo un total de 273 rupturas [1.32 por enfermo], de las cuales 143 se ubicaron en la ADA, 40 en la ACx y 90 en la ACD. Es relevante consignar que en la ADA las lesiones con ruptura se localizaron entre 10 y 40 milímetros a partir del ostium en el 83% de las veces [119 de 143]. Tratándose de la ACx este tipo de lesión se notó distribuida a todo lo largo de este vaso y para la ACD el 48% [43 de 90 enfermos] en el territorio segmentario vascular antes anotado y en los segmentos ubicados más allá de 40 milímetros del origen del vaso en el 32% [29 de 90]. Por lo tanto, de acuerdo a los hallazgos de la aplicación del USIC, las rupturas de las placas suceden en los segmentos proximales de la ADA, tanto en los proximales como en los distales de la ACD y es factible que acontezcan en todo lo largo de la ACx. Los resultados de Hong MK y cols,<sup>197</sup> con la utilización del USIC en cierta forma confirman los hallazgos de Wang JC y cols,<sup>194</sup> en relación a la distribución de las placas rotas para la ADA [83% tienen una distribución proximal], no así para la ACD, ni para la ACx. Respecto a la ACD el hallazgo de Hong MK y cols,<sup>197</sup> resulta interesante mencionar, ya que este vaso se caracteriza por dar pocas ramas y de acontecer la ruptura en un sitio no proximal, la obstrucción demostrada en la angiografía como cercana al ostium de este vaso en realidad puede ser producto de una progresión retrógrada del trombo. Además Hong MK y cols.<sup>197</sup> reafirman el concepto de placas rotas o vulnerables múltiples en todo el territorio coronario en sujetos con IAM. Si bien hemos señalado las ventajas del USIC sobre la angiografía, el USIC a su vez tiene ciertas limitaciones, como son la presencia de lesiones coronarias distales, las que están fuera de su alcance y también la existencia de imágenes que crean confusión en su identificación, como es la presencia de trombos que enmascaran o cubren las zonas de las rupturas. De hecho, los trombos fueron identificados en el 66% de las lesiones culpables *versus* 28% de las no culpables en este

estudio.<sup>197</sup> De acuerdo a la propia información de los autores la ACD en toda su extensión pudo ser por lo general rutinariamente explorada, mas éste no fue el caso de la ACx debido a tortuosidad y tampoco la de la ADA por aparentes circunstancias técnicas o metodológicas. Desde el ángulo que se está analizando, lo importante a señalar es que: si bien las lesiones culpables guardaron la distribución que hemos señalado, es relevante que las no culpables siguieron la misma tendencia segmentaria en la localización en el territorio de las tres arterias coronarias. Así para una obstrucción de la ACD proximal o distal, lo más frecuente será que las lesiones no culpables se ubiquen de una manera proximal en la ADA y podrán estar localizadas a lo largo de toda la arteria ACx. Estas observaciones llevan a pensar si en estos escenarios donde se identifique a los enfermos con coronariopatía activa en territorios remotos a la de la arteria responsable, también desde el punto de vista mecánico [PCI o CRVC] en determinado momento [pensaríamos que guiados por la presencia de isquemia o por hallazgos ecocardiográficos de trastornos de la movilidad segmentaria] en sitios remotos al que ocasionó el SICA también deberemos actuar no solamente localmente, sino también de manera global, es decir sobre el resto del lecho coronario. En esta particular circunstancia, sabemos que los resultados de un metaanálisis de nueve estudios en sujetos que fueron tratados con CRVC *versus* angioplastia con balón han demostrado un beneficio en relación a la sobrevivencia a favor de la cirugía a los cinco y a los ocho años.<sup>198</sup> Mas a la vez conocemos que en estos estudios no se aplicaron los stents. El estudio SoS [Stent or Surgery Trial]<sup>199</sup> ha llegado a la misma conclusión a los dos años en el seguimiento de sus enfermos. El proyecto ERACI-II [Argentine Randomized Trial: Coronary Angioplasty with Stenting *versus* Coronary Bypass Surgery with multivessel disease]<sup>200</sup> ha sugerido que la tendencia en favor de la cirugía de revascularización coronaria notado a los 2.5 años, ya no está presente en la era de los stents. Mas recientemente el estudio ARTS [Arterial Revascularization Therapies Study]<sup>201</sup> ha consignado que a los cinco años no hay una diferencia en relación a mortalidad entre la aplicación de los stents y la CRVC en la enfermedad multivascular coronaria. Más aún no hubo diferencia en la incidencia de episodios vasculares cerebrales ni en la de IAM en las dos cohortes, pero la asociación



**Fig. 8.** El diagrama pretende señalar la posible evolución que se puede documentar tratándose de lesiones coronarias únicas y en particular en el caso de ser múltiple. Así mismo, los posibles métodos clínicos y de laboratorio para su identificación y las conductas terapéuticas eventualmente aplicables en la actualidad en este escenario de los SICA. Véase el texto para mayores comentarios y posible explicación de la información que se presenta.<sup>55,185,201-204</sup>

de eventos cardiovasculares mayores sí fue mayor en el grupo sometido a stents, lo que ocasionó una mayor frecuencia de repetir la cateterización en esta cohorte. Es de hacerse notar que el beneficio de la CRVC sobre la aplicación de stents múltiples en los enfermos diabéticos en el estudio ARTS,<sup>201</sup> aún permanece presente, por lo que la CRVC debe de continuar siendo el método de elección para esta población específica. Independiente de estas observaciones, el actuar global de manera mecánica con PCI en el momento o de forma escalonada programada, en los enfermos en los que se demuestre coronariopatía multifocal activa, no está demostrado por ningún estudio o investigación, ni tampoco con la aplicación de forma instantánea de la CRVC. Mas sí luce atractiva la idea de ir a sellar o de brincar las lesiones proximales que son de elevado riesgo [placas vulnerables o rotas o erosionadas en territorios no culpables], particularmente en el conocimiento de que las mismas conllevan una mayor morbi-mortalidad a corto y a mediano plazo y que van a ser motivo de un nuevo estudio angiográfico y de la aplicación tarde o temprano de PCI o de CRVC, como ha sido demostrado en un trabajo clínico.<sup>55</sup> Mismo que fue uno de los que nos hizo ver a la comunidad cardiológica la importancia de la coronario-



**Fig. 9.** [A] Ecocardiograma perfusorio del miocardio tomado en la fase aguda del SICA, de la enferma descrita antes y que muestra irrigación normal de la cara anterior del ventrículo izquierdo. [B] Nótese la aparición del déficit perfusorio de esta zona, post la generación del fenómeno de no reflujo.<sup>206-209</sup> El ejemplo nos ilustra: proceso de coronariopatía múltiple activa y que el efectuar PCI en este escenario, puede no estar libre de complicaciones, posiblemente por el contexto de la asociación reinante muy preponderante de: trombosis – inflamación múltiple – respuesta vasomotora anormal de naturaleza segmentaria de los lechos coronarios.

patía múltiple en el escenario de los SICA CESST. Debemos de recordar que, la reducción de la frecuencia de los episodios coronarios en los mega estudios con estatinas de enfermos aparentemente ya estables, requiere su administración por meses o por varios años, mas también conocemos que la indicación de las mismas a dosis mayores en aquéllos con SICA ha demostrado una reducción rápida de la recurrencia de estas circunstancias cardiovasculares indeseables.<sup>202-204</sup> De tal manera que actuando localmente con los PCI y de manera sistémica o global sobre las placas múltiples inflamadas es posible que resulte el camino terapéutico moderno correcto para esta variedad de SICA.

### Observaciones finales

Podemos decir que esta variedad clínica del horizonte de los SICA, dejar de ser una hipótesis médica, para aceptarla como una realidad en la práctica cardiológica. Que si bien hasta ahora no parece corresponder a la inmensa mayoría de los SICA, su incidencia no es despreciable, pues puede alcanzar aparentemente hasta el 30-40% de la población estudiada. Que se requiere estar particularmente atentos a identificarla con fundamento: a los antecedentes con referencia a los factores múltiples de riesgo coronario presentes, por la presencia de marcadores de inflamación positivos, con base a la cuidadosa interpretación del método más frecuentemente aplicado en la clínica [la arteriografía coronaria, a pesar de sus limitaciones] (Figs. 6, 7 y 8), con la ecocardiografía contrastada o no del miocardio [que en placas limítrofes coronarias pero sospechosas de estar activas se produzcan trastornos de la movilidad segmentaria o deficiencias en la irrigación microcirculatoria] y con la aplicación de recursos más sofisticados como el ultrasonido intraco-

ronario y de otros de menor aplicación clínica rutinaria, en donde aún algunos de ellos están en el campo experimental y que tienen sólo la aplicabilidad en centros de la cardiología muy especializada.<sup>205</sup> En relación a los aspectos terapéuticos aún está por definirse cuál es el mejor lineamiento en este sentido, ya que si bien los PCI múltiples pueden culminar en éxito, también pueden aparecer graves complicaciones como el fenómeno de no reflujo coronario como lo ilustra la experiencia que consignamos<sup>206-209</sup> (Figs. 7, 8 y 9). Consideramos que las futuras líneas de investigación de la ciencia cardiológica deberán de tener sus cimientos, a partir del conocimiento que el fenómeno inflamatorio involucra sobre todo a los macrófagos y a otras células fagocíticas y portadoras de antígenos. Aspectos que en el contexto de los SICA representa una respuesta en la que predomina la inmunidad y la inflamación, fenómenos en los que en buena medida dependen de la capacidad de respuesta celular, la que a la vez está influenciada por genes con expresión polimórfica que regulan la síntesis de moléculas proinflamatorias y que tienen distinta capacidad funcional. El reconocer en el futuro las interacciones de un polimorfismo génico que regule y explique en parte el fenómeno de la inflamación y de la evolución clínica en la cardiopatía isquémica, permitiría la determinación de distintas implicaciones clínicas intrahospitalarias y de evolución a mediano plazo, que intentarían correlacionarlas con los diversos elementos y herramientas clínicas de uso cotidiano.<sup>210-217</sup> No hay la menor duda que la enfermedad de placas vulnerables multicéntricas y sus bases inflamatorias-proliferativas-trombóticas en el escenario de los SICA, es un reto contemporáneo a vencer a muy corto plazo en esta época de la cardiología moderna.

### Referencias

1. BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, CALIFF RM, CHEITLIN MD, HOCHMAN JS, ET AL: *ACC/AHA guidelines for the managements of patients with unstable angina and non-ST segment elevation MI: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on Management of Patients With Unstable Angina]*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 970-1062.
2. KOHCHI R, TAKEBAYASHI S, HIROKI T, NOBUYOSHI M: *Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy*. Circulation 1985; 71: 709-716.



- 3 WALLSH E, WEINSTEIN GS, FRANZONE A, CLAVEL A, ROSSI PA, KREPS E: *Inflammation of the coronary arteries in patients with unstable angina*. Tex Heart Inst J 1986; 105-113.
- 4 SATO T: *Increased subendothelial infiltration of the coronary arteries with monocytes -macrophages in patients with unstable angina*. Atherosclerosis 1987; 68: 191-197.
- 5 BAROLDI G, SILVER MD, MARIANI F, GIULIANO G: *Correlation of morphological variable in the coronary atherosclerotic plaque with clinical patterns of ischemic heart disease*. Am J Cardiovasc Pathol 1988; 2: 159-172.
- 6 VAN DER WAL AC, BECKER AE, VAN DER LOOS CM, DAS PK: *Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of dominant plaque morphology*. Circulation 1994; 89: 36-44.
- 7 MORENO PR, FALK E, PALACIOS IF, NEWELL JB, FUSTER V, FALLON JT: *Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture*. Circulation 1994; 90: 775-778.
- 8 BIASUCCI LM, D'ONOFRIO G, LIUZZO G, ZINI G, MONACO C, CALGIURI G, ET AL: *Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia*. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 611-616.
- 9 METHA JL, DINERMAN J, METHA P, SALDEEN TGP, LAWSON D, DONNELLY WH, WALLIN R: *Neutrophil function in ischemic heart disease*. Circulation 1989; 79: 549-556 .
- 10 DINERMAN JL, METHA JL, SALDEEN TG, EMERSON S, WALLIN R, DAVDA R, DAVIDSON A: *Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1559-1563.
- 11 NERI SERNERI GG, ABBATE R, GORI AM, ATTANASIO M, MARTINI F, GIUSTI D, ET AL: *Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina*. Circulation 1992; 86: 790-797.
- 12 MAZZONE A, DE SERVI S, RICEVUTI G, MAZZUCHELLI I, FOSSATI G, PASSOTTI D, ET AL: *Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease*. Circulation 1993; 88: 358-363.
- 13 JUDE B, AGRAOU B, MCFADDEN EP, SUSEN S, BAUTERS C, LEPELLEY P, ET AL: *Evidence for time-dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or stable angina*. Circulation 1994; 90: 1662-1668.
- 14 BERK BC, WEINTRAUB WS, ALEXANDER RW: *Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease*. Am J Cardiol 1990; 65: 168-172.
- 15 JUHAN-VAGUE I, ALESSI MC, JOLY P, THIRION X, VAGUE P, DECLERK PJ, SERRADIMIGNI A, COLLEN D: *Plasma plasminogen activator inhibitor-1 in angina pectoris; influence of plasma insulin and acute-phase response*. Arteriosclerosis 1989; 9: 362-367.
- 16 LIUZZO G, BIASUCCI LM, GALLIMORE JR, GRILLO RL, REBUZZI AG, PEPYS MB, ET AL: *Prognostic value of C-reactive protein and plasma amyloid A protein in severe unstable angina*. N Engl J Med 1994; 331: 417-424.
- 17 ENGLER R, COVELL JW: *Granulocytes cause reperfusion ventricular dysfunction after 15-minute ischemia in the dog*. Circ Res 1987; 61: 20-28.
- 18 GO LO, MURRY CE, RICHARD VJ, WEISCHEDEL GR, JENNINGS RB, REIMER KA: *Myocardial neutrophil accumulation during reperfusion after irreversible ischemic injury*. Am J Physiol 1988; 255: H1188-H1198.
- 19 ENGLER RL: *Free radical and granulocyte mediated injury during myocardial ischemia and reperfusion*. Am J Cardiol 1989; 63: 19E-23E.
- 20 ENTMAN ML, MICHAEL L, ROSSEN RD, DREYER WJ, ANDERSON DC, TAYLOR AA, SMITH CW: *Inflammation in the course of early myocardial ischemia*. FASEB J 1991; 5: 2529-2537.
- 21 DREYER WJ, MICHAEL LH, NGUYEN T, SMITH CW, ANDERSON DC, ENTMAN ML, ROSSEN RD: *Kinetics of C5a release in cardiac lymph of dogs experiencing coronary artery ischemia-reperfusion injury*. Circ Res 1992; 71: 1518-1524.
- 22 GHEZZI P, DINARELLO CA, BIANCHI M, ROSANDICH ME, REPINE JE, WHITE CW: *Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor and human mononuclear cells*. Cytokine 1991; 3: 189-194.
- 23 KUKIELKA GL, YOUKER KA, HAWKINS HK, PERRARD JL, MICHAEL LH, BALLANTYNE CM, ET AL: *Regulation of ICAM-1 and IL-6 in myocardial ischemia: effect of reperfusion*. Ann N Y Acad Sci 1994; 723: 258-270.
- 24 TAKIHARA KY, IHARA Y, OGATA A, YOSHIZAKI K, AZUMA J, KISHIMOTO T: *Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6*. Circulation 1995; 91: 1520-1524.
- 25 LUPI HE, LASSES LA, COSIO AJ, CHUQUIURE EV, MARTÍNEZ SC, ORTIZ P, ET AL: *Acute right ventricular infarction: clinical spectrum, results of reperfusion therapy and short-term prognosis*. Coron Artery Dis 2002; 13: 57-64.
- 26 FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, CHESEBRO JH: *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes*. N Engl J Med 1992; 326: 242-250.
- 27 FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, CHESEBRO JH: *Pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes [part II]*. N Engl J Med 1992; 326: 310-318.
- 28 AMBROSE J, TANNENBAUM M, ALEXOPOULOS D, HJEMDAHL-MONSEN CE, LEAVY J, WEISS M, ET AL: *Angiographic progression of coronary artery di-*

- sease and the development of myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1988; 12: 56-62.
29. FALK E: *Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusion thrombi.* Br Heart J 1983; 50: 127-34.
  30. AMBROSE JA, WINTERS SL, STERN A, ENG A, TEICHHOLZ LE, GORLIN R, FUSTER V: *Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris.* J Am Coll Cardiol 1985; 5: 609-616.
  31. FUSTER V: *Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology.* Circulation 1994; 90: 2126-2146.
  32. DAVIES MJ, THOMAS AC: *Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden death, and crescendo angina.* Br Heart J 1985; 53: 363-373.
  33. WILCOX JN, SMITH KM, SCHWARTZ SM, GORDON D: *Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque.* Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 2839-2843.
  34. WILCOX JN: *Thrombotic mechanisms in atherosclerosis.* Coron Artery Dis 1994; 5: 223-229.
  35. FUSTER V, BADIMON L, COHEN M, AMBROSE JA, BADIMON JJ, CHESEBRO J: *Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes.* Circulation 1988; 77: 1213-1220.
  36. AMBROSE JA, HJEMDAHL-MOSEN CE: *Arteriographic anatomy and mechanisms of ischemia in unstable angina.* J Am Coll Cardiol 1987; 9: 1397-1402.
  37. FALK E, SHAH PK, FUSTER V: *Coronary plaque disruption.* Circulation 1995; 92: 657-671.
  38. BURKE AP, KOLODIE FD, FARB A, WEBER A, MALCOM GT, SMIALEK J, VIRAMANI R: *Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression.* Circulation 2001; 103: 934-940.
  39. VIRMANI R, BURKE AP, FARB A: *Plaque rupture and plaque erosion.* Thromb Haemost 1999; 82 [Suppl 2]: 1-3.
  40. FARB A, BURKE AP, TANG AL, LIANG Y, ET AL: *Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death.* Circulation 1996; 93: 1354-1363.
  41. RICHARDSON RD, DAVIES MJ, BORN GVR: *Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques.* Lancet 1989; 2: 941-944.
  42. DAVIES MJ, RICHARDSON PD, WOOLF N, KATZ DR, MANN J: *Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophages, and smooth muscle cell content.* Br Heart J 1993; 69: 377-381.
  43. SERNERI GGN, GENSINI GF, POGGESI L, MODESTI PA, ROSTAGNO C, BODDI M, ET AL: *The role of extraplatelet thromboxane A2 in unstable angina investigated with a dual thromboxane A2 inhibitor: importance of activated monocytes.* Coron Artery Dis 1994; 5: 137-145.
  44. LIBBY P: *Molecular bases of the acute coronary syndromes.* Circulation 1995; 91: 2844-2850.
  45. LOREE HM, KAMM RD, STRINGFELLOW RG, LEE RT: *Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels.* Circ Res 1992; 71: 850-858.
  46. CHENG GC, LOREE HM, KAMM RD, FISHBEIN MC, LEE RT: *Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathologic correlation.* Circulation 1993; 87: 1179-1187.
  47. LEE RT, GRODZINSKY AJ, FRANK EH, KAMM RD, SCHOEN FJ: *Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques.* Circulation 1991; 83: 1764-1770.
  48. LEUNG DYM, GLAGOV S, MATHEWS MB: *Cyclic stretching stimulates synthesis of matrix components by arterial smooth muscle cells in vitro.* Science 1976; 191: 475-477.
  49. BARGER AC, BEEUWKES R III: *Rupture of coronary vasa vasorum as a trigger of acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1990; 66: 41G-43G.
  50. MASERI A, L'ABBATE A, BAROLDI G: *Coronary vasospasm as possible cause of myocardial infarction: a conclusion derived from the study of "preinfarction angina".* N Engl J Med 1978; 299: 1271-1277.
  51. LIBBY P, RIDKER PM, MASERI A: *Inflammation and atherosclerosis.* Circulation 2002; 105: 1135-1143.
  52. SHAH PK: *Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion.* Progress Cardiovasc Dis 2002; 44: 357-368.
  53. GALIS ZS, MUSZYNSKI M, SUKHOVA GK, SIMON-MORRISEY E, LIBBY P: *Enhanced expression of vascular matrix metalloproteinases induced in vitro by cytokines and in regions of human atherosclerotic lesions.* Ann NY Acad Sci 1995; 748: 501-507.
  54. BJORKERUD S, BJORKERUD B: *Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells [macrophages and T cells] and may contribute to accumulation of gruel and plaque instability.* Am J Pathol 1994; 149: 367-380.
  55. GOLDSTEIN JA, DEMETRIOU D, GRINES CL, PICA M, SHOUKFEH M, O'NEIL W: *Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction.* N Engl J Med 2000; 343: 915-922.
  56. FALK E: *Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: cha-*

- racteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi.* Br Heart J 1983; 50: 127-134.
57. QIAO JH, FISHBEIN MC: *The severity of coronary atherosclerosis at sites of plaque rupture with occlusive thrombosis.* J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1138-1142.
  58. CHAPMAN I: *Morphogenesis of occluding coronary artery thrombosis.* Arch Pathol 1965; 80: 256-261.
  59. ROBERTS WC, BUJA LM: *The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsy patients.* Am J Med 1972; 52: 425-443.
  60. FRINK RJ: *Chronic ulcerated plaques: new insights into the pathogenesis of acute coronary disease.* J Invasive Cardiol 1994; 6: 173-185.
  61. GUAZZI MD, BUSSOTTI M, GRANCINI L, DE CESARE N, GUAZZI M, PERA LI, LOALDI A: *Evidence of multifocal activity of coronary disease in patients with acute myocardial infarction.* Circulation 1997; 96: 1145-1151.
  62. BODEN WE, KERENSKY RA, BERTOLET BD, DEEDWANIA P, CHOW BK, PEPINE CJ: *Coronary angiographic findings after non-Q-wave myocardial infarction: an analysis from the VANQUISH trial.* Eur Heart J 1997; 18 [Suppl 1]: 123 A.
  63. AMBROSE JA: *Prognostic implications of lesion irregularity on coronary angiography.* J Am Coll Cardiol 1991; 18: 675-676.
  64. THEROUX P: *Angiographic and clinical progression in unstable angina: from clinical observations to clinical trials.* Circulation 1995; 91: 2295-2298.
  65. DAVIES SW, MARCHANT B, LYONS JP, TIMMIS AD: *Irregular coronary lesion morphology after thrombolysis predicts early clinical instability.* J Am Coll Cardiol 1991; 18: 669-674.
  66. MOISE A, THEROUX P, TAEYMANS Y, DESCOINGS B, LESPERANCE J, WATERS DD, ET AL: *Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis.* N Engl J Med 1983; 309: 685-689.
  67. CHEN L, CHESTER MR, REDWOOD S, HUANG J, LEATHAM E, KASKI JC: *Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with stabilized unstable angina.* Circulation 1995; 91: 2319-2324.
  68. CHESTER MR, CHEN L, KASKI JC: *The natural history of unheralded complex coronary plaques.* J Am Coll Cardiol 1996; 28: 604-608.
  69. CHEN L, CHESTER MR, CROOK R, KASKI JC: *Differential progression of complex culprit stenoses in patients with stable and unstable angina pectoris.* J Am Coll Cardiol 1996; 28: 597-603.
  70. KASKI JC, CHESTER MR, CHEN L, KATRITSIS D: *Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris: the role of complex stenosis morphology.* Circulation 1995; 92: 2058-2065.
  71. FREEMAN MR, WILLIAMS AE, CHISHOLM RJ, ARMSTRONG PW: *Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina: relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events.* Circulation 1989; 80: 17-23.
  72. KULLER LH, TRACY RP, SHATEN J, MEILAHN EN: *Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial.* Am J Epidemiol 1996; 144: 537-547.
  73. KOENIG W, SUND M, FROHLICH M, FISCHER HG, LOWEL H, DORING A, ET AL: *C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA [Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease] Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992.* Circulation 1999; 99: 237-242.
  74. DANESH J, WHINCUP P, WALKER M, LENNON L, THOMSON A, APPLEBY P, GALLIMORE JR, PEPYS MB: *Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses.* BMJ 2000; 321: 199-204.
  75. RIDKER PM, STAMPFER MJ, RIFAI N: *Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein [a] and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease.* JAMA 2001; 285: 2481-2485.
  76. MULLANE KM, READ N, SALMON JA, MONCADA S: *Role of leukocytes in acute myocardial infarction in anesthetized dogs: relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs.* J Pharmacol Exp Ther 1983; 228: 510-522.
  77. BIASUCCI LM, LIUZZO G, GRILLO RL, CALIGIURI G, REBUZZI AG, BUFFON A, ET AL: *Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability.* Circulation 1999; 99: 855-860.
  78. LINDAHL B, TOSS H, SIEGBAHN A, VENGE P, WALLENTIN L: *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.* N Engl J Med 2000; 343: 1139-1147.
  79. HEESCHEN C, HAMM CW, BRUEMMER J, SIMOONS ML: *Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to standard treatment trial.* J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1535-1542.
  80. LIUZZO G, BIASUCCI LM, REBUZZI AG, GALLIMORE JR, CALIGIURI G, LANZA GA, ET AL: *Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury.* Circulation 1996; 94: 2373-2380.
  81. YUDKIN JS, STEHOUWER CD, EMEISS JJ, COPPACK SW: *C-reactive protein in healthy subjects: as-*

- sociations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 972: 972-978.
82. FORD ES: *Body mass index, diabetes and C-reactive protein among US adults.* *Diabetes Care* 1999; 22: 1971-1977.
  83. KENNON S, PRICE CP, MILLS PG, RANJADAYALAN K, PHIL M, COOPER J, ET AL: *The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina.* *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1266-1270.
  84. FELDMAN M, JIALAL I, DEVARAJ S, CRYER B: *Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo - controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay.* *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2036-2041.
  85. IKONOMIDIS I, ANDREOTTI F, ECONOMOU E, STEFANADIS C, TOUTOUZAS P, NIHOYANNOPOULOS P: *Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reductions by aspirin.* *Circulation* 1999; 100: 793-798.
  86. FUKUMOTO Y, LIBBY P, RABKIN E, HILL CC, ENOMOTO M, HIROUCHI HILL CC, ENOMOTO M, HIROUCHI, ET AL: *Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits.* *Circulation* 2001; 103: 993-999.
  87. SHAH PK, KAUL S, NILSSON J, CERCEK B: *Exploiting the vascular protective effects of HDL and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming. Part II.* *Circulation* 2001; 104: 2498-2502.
  88. CLAUDEL T, LEIBOWITZ MD, FIEVET C, TAILLEUX A, WAGNER B, REPA JJ, ET AL: *Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation of the retinoid X receptor.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2610-2615.
  89. AIKAWA M, RABKIN E, OKADA Y, VOGLIC SJ, CLINTON SK, BRINCKERHOFF CE, ET AL: *Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinases activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization.* *Circulation* 1998; 97: 2433-2444.
  90. IKEDA U, SHIMPO M, OHKI R, INABA H, TAKAHASHI M, YAMAMOTO K, SHIMADA K: *Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinases -1 expression in human vascular endothelial cells.* *Hypertension* 2000; 36: 325-329.
  91. GARCÍA-MOLL X, COCCOLO F, COLE D, KASKI JC: *Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina.* *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 956-962.
  92. WILLIAMS JK, SUKHOVA GK, HERRINGTON DM, LIBBY P: *Pravastatin has cholesterol -lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys.* *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 684-691.
  93. CRISBY M, NORDIN-FREDRIKSSON G, SHAH PK, YANO J, ZHU J, NILSON J: *Pravastatin treatment increases collagen content and decrease lipid content, inflammation, metalloproteinases and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization.* *Circulation* 2001; 103: 926-933.
  94. NIWA S, TOTSUKA T, HAYASHI S: *Inhibitory effect of fluvastatin an HMG-CoA reductase inhibitor on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line.* *Int J Immunopharmacol* 1996; 18: 669-675.
  95. IKEDA U, SHIMADA K: *Statins and monocytes.* *Lancet* 1999; 353: 2070.
  96. ROSENSON RS, TANGNEY CC, CASEY LC: *Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin.* *Lancet* 1999; 353: 983-984.
  97. FERRO D, PARROTTO S, BASILI S, ALESSANDRI C, VIOLI F: *Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia.* *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 427-431.
  98. BUSTOS C, HERNÁNDEZ-PRESA MA, ORTEGO M, TUÑÓN J, ORTEGA L, PÉREZ F, ET AL: *HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis.* *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2057-2064.
  99. ASAKURA M, UEDA Y, YAMAGUCHI O, ADACHI T, HIRAYAMA A, HORI M, KODAMA K: *Extensive development of vulnerable plaques as an a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study.* *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1284-1288.
  100. SHERMAN CT, LITVACK F, GRUNDFEST W, LEE M, HICKEY A, ET AL: *Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris.* *N Engl J Med* 1986; 315: 913-919.
  101. MIZUNO K, MIYAMOTO A, SATOMURA K, KURITA A, ARAI T, ET AL: *Angioscopic coronary macro-morphology in patients with acute coronary disorders.* *Lancet* 1991; 337: 809-812.
  102. UEDA Y, ASAKURA M, HIRAYAMA A, KOMAMURA K, HORI M, KODAMA K: *Intracoronary morphology of culprit lesions after reperfusion in acute myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 606-610.
  103. SIEGEL RJ, ARIANI M, FISHBEIN MC, CHAE JS, PARK JC, FORRESTER JS: *Histopathologic validation of angiography and intravascular ultrasound.* *Circulation* 1991; 84: 109-117.
  104. THIEME T, WERNECKE KD, MEYER R, BRANDENSTEIN E, HABEDANK D, FELIX SB, ET AL: *Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes.* *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1-6.
  105. Scandinavian Simvastatin Survival Group. *Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444*

- patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study [4 S].* Lancet 1994; 344: 1383-1389.
106. BEMIS CE, GORLIN R, KEMP HG, HERMAN MV: *Progression of coronary artery disease: a clinical arteriographic study.* Circulation 1973; 47: 455-464.
  107. KRAMER JR, MATSUDA Y, MULLIGAN JC, ARONOW M, PROUDFIT WL: *Progression of coronary atherosclerosis.* Circulation 1981; 63: 519-526.
  108. CLARKSON TB, PRICHARD RW, MORGAN TM, PETRICK GS, POTVIN KLEIN K: *Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates.* JAMA 1994; 271: 289-294.
  109. VAN BELLE E, LABLANCHE JM, BAUTERS C, RENAUD N, MCFADDEN EP, BERTRAND ME: *Coronary angioscopic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis.* Circulation 1998; 97: 26-33.
  110. TABATA H, MIZUNO K, ARAKAWA K, SATOMURA K, SHIBUYA A, NAKAMURA H: *Angioscopic identification of coronary thrombus in patients with postinfarction angina.* J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1282-1285.
  111. DEN HEIJER P, FOLEY DP, ESCANED J, HILLEGE HL, VAN DIJK RB, SERRUYS PW, LIE KI: *Angioscopic versus angiographic detection of intimal dissection and intracoronary thrombus.* J Am Coll Cardiol 1994; 24: 649-654.
  112. WHITE CJ, RAMEE SR, COLLINS TJ, ESCOBAR AE, KARSAN A, SHAW D, ET AL: *Coronary thrombus increase PTCA risk: angiography as a clinical tool.* Circulation 1996; 93: 253-258.
  113. VON BIRGELEN C, KILNKHART W, MINTZ G, PAPA-THODOROU A, HERRMANN J, BRAUMGART D, ET AL: *Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo.* J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1864-1870.
  114. TAKANO M, MIZUNO K, OKAMATSU K, YOKOYAMA S, OHBA T, SAKAI S: *Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angiography and intravascular ultrasound.* J Am Coll Cardiol 2001; 38: 99-104.
  115. MAZZONE A, DE SERVI S, RICEVUTTI G, MAZZUCHELLI I, FOSSATI G, PASOTTI E, ET AL: *Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease.* Circulation 1993; 88: 358-363.
  116. DE SERVI S, MAZZONE A, RICEVUTTI G, MAZZUCHELLI I, FOSSATI G, ANGOLI L, ET AL: *Expression of neutrophil and monocyte CD11B/CD18 adhesion molecules at different sites of the coronary tree in unstable angina pectoris.* Am J Cardiol 1996; 78: 564-568.
  117. HAZEN SL, D'AVIGNON A, ANDERSON MM, HSU FF, HEINECKE JW: *Human neutrophils employ the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system to oxidize alpha-amino acids to a family of reactive aldehydes: mechanistic studies identifying along the reaction pathway.* J Biol Chem 1998; 273: 4997-5005.
  118. BUFFON A, BIASUCCI LM, LIUZZO G, D'ONOFRIO G, CREA F, MASERI A: *Widespread coronary inflammation in unstable angina.* N Engl J Med 2002; 347: 5-12.
  119. JORDAN JE, ZHAO ZQ, VINTEN-JOHANSEN J: *The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury.* Cardiovasc Res 1999; 43: 860-878.
  120. DI SCIASCIO G, COWLEY MJ, GOUDREAU E, VETROVEC GW, JOHNSON DE: *Histopathologic correlates of unstable ischemic syndromes in patients undergoing directional coronary atherectomy: in vivo evidence of thrombosis, ulceration and inflammation.* Am Heart J 1994; 128: 419-426.
  121. DAVIES MJ: *A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease.* Circulation 1990; 82 [Suppl II]: II-38-II-46.
  122. ARBUSTINI E, GRASSO M, DIEGOLI M, PUCCI A, BRAMERIO M, ARDISSINO D, ET AL: *Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical and biochemical study.* Am J Cardiol 1991; 68 [Suppl]: 36B-50B.
  123. UREN NG, CRAKE T, LEFROY DC, DE SILVA R, DAVIES GJ, MASERI A: *Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction.* N Engl J Med 1994; 331: 222-227.
  124. GIBSON CM, RYAN KA, MURPHY SA, MESLEY R, MARBLE SJ, GIUGLIANO RP, ET AL: *Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1999; 34: 974-982.
  125. ARAUJO LI, CAMICI P, SPINKS TJ, JONES T, MASERI A: *Abnormalities in myocardial metabolism in patients with unstable angina as assessed by positron emission tomography.* Cardiovasc Drugs Ther 1988; 2: 41-46.
  126. WALLSH E, WEINSTEIN GS, FRANZONE A, CLAVEL A, ROSSI PA, KREPS E: *Inflammation of the coronary arteries in patients with unstable angina.* Tex Heart Inst J 1986; 13: 105-108.
  127. BIASUCCI LM, LIUZZO G, FANTUZZI G, CALIGIURI G, REBUZZI AG, GINNETTI F, ET AL: *Increasing levels of interleukin [IL]-1 Ra 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: 2079-2084.
  128. BIASUCCI LM, VITELLI A, LIUZZO G, ALTAMURA S, CALIGIURI G, MONACO C, ET AL: *Elevated levels of interleukin -6 in unstable angina.* Circulation 1996; 94: 874-877.

129. LIUZZO G, BIASUCCI LM, GALLIMORE JR, CALIGIURI C, BUFFON A, REBUZZI AG, ET AL: *Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina*. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1696-1703.
130. SPAGNOLI LG, BONANNO E, MAURIELLO A, PALMIERI G, PARTENZI A, SANGIOGI G, CREA F: *Multi-centric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1579-1588.
131. LIBBY P: *Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization*. Am J Cardiol 2000; 86: 3J-8J.
132. BONANNO E, MAURIELLO A, PARTENZI A, ANEMONA L, SPAGNOLI LG: *Flow cytometry analysis of atherosclerotic plaque cells from human carotids: a validation study*. Cytometry 2000; 39: 158-165.
133. NERI SERNERI GG, PRISCO D, MARTINI F, GORI AM, BRUNELLI T, ET AL: *Acute T-cell activation is detectable in unstable angina*. Circulation 1997; 95: 1806-1812.
134. CALIGIURI C, PAULSSON G, NICOLETTI A, MASERI A, HANSSON GK: *Evidence of antigen-driven T-cell response in unstable angina*. Circulation 2000; 102: 1114-1119.
135. HANSSON G, HOLM J, JONASSON L: *Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque*. Am J Pathol 1989; 135: 169-175.
136. CREA F, BIASUCCI LM, BUFFON A, LIUZZO G, MONACO C, CALIGIURI G, ET AL: *Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease*. Am J Cardiol 1997; 80: 10E-16E.
137. LIUZZO G, GORONZY JJ, YANG H, KOPECKY SL, HOLMES DR, FRYE RL, WEYAND CM: *Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes*. Circulation 2000; 101: 2883-2888.
138. GILPIN EA, KOZIOL JA, MADSEN EB, HENNING H, ROSS J: *Periods of differing mortality distribution during the first year after acute myocardial*. Am J Cardiol 1983; 52: 240-244.
139. ISNER JM, KEARNEY M, BORTMAN S, PASSERI J: *Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis*. Circulation 1995; 91: 2703-2711.
140. KNOCKX MM: *Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1519-1522.
141. HAN DK, HAUDENSCHILD CC, HONG MK, TINKLE BT, LEON MB, LIAU G: *Evidence of apoptosis in human atherogenesis and in rat vascular injury model*. Am J Pathol 1995; 147: 267-277.
142. BOMBELI T, KARSAN A, TAIT JF, HARLAN JM: *Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant*. Blood 1997; 89: 2429-2442.
143. BOMBELI T, SCHWARTZ BR, HARLAN JM: *Endothelial cells undergoing apoptosis become proadhesive for nonactivated platelets*. Blood 1999; 93: 3831-3838.
144. VALGIMIGLI M, AGNOLETTI L, CURELLO S, COMINI L, FRANCOLINI G, MASTRORILLI F, ET AL: *Serum from patients with acute coronary syndromes displays a proapoptotic effect on human endothelial cells. A possible link to pan-coronary syndromes*. Circulation 2003; 107: 264-270.
145. AZAR RR, RINFRET S, THEROUX P, STONE PH, DAKSHINAMURTHY R, FENG YJ, ET AL: *A randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of anti-inflammatory therapy with Methylprednisolone in Unstable Angina [MUNA trial]*. Eur Heart J 2000; 21: 2026-2032.
146. FUSTER V, CORTI R, BADIMON JJ: *Therapeutic targets for the treatment of atherothrombosis in the new millennium: Clinical frontiers in atherosclerosis research*. Circulation 2002; 66: 783-790.
147. MAURIELLO A, SANGIORGI G, FRATONI S, PALMIERI G, BONANNO E, ANEMONA L, ET AL: *Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree. A histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1585-1593.
148. TANAKA A, SHIMADA K, SANO T, NAMBA M, SAKAMOTO T, NISHIDA Y, ET AL: *Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1594-1599.
149. RIOUFOL G, FINET G, GINON I, FOUËT A, VIALLE E, DESJOYAUX E, ET AL: *Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study*. Circulation 2002; 106: 804-808.
150. KOTANI J, MINTZ GS, CASTAGNA MT, PINNOW E, BERZINGI CO, BIU AB, ET AL: *Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction*. Circulation 2003; 107: 2889-2893.
151. SCHOENHAGEN P, STONE GW, NISSEN SE, GRINES CL, GRIFFIN J, CLEMSON BS, ET AL: *Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1895-1900.
152. BERENSON GS, SRINIVASAN SR, BAO W, NEWMAN WP, TRACY RE, WATTIGNEY WA: *Association between multiple cardiovascular risk factors and Atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study*. N Engl J Med 1998; 338: 1650-1658.
153. SANO T, TANAKA A, NAMBA M, NISHIHARU Y, NISHIDA Y, KAWARABAYASHI T, ET AL: *C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction*. Circulation 2003; 108: 282-285.
154. HONG MK, MINTZ GS, LEE CW, KIM YH, LEE SW, SONG JM, ET AL: *Comparison of coronary*



- plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients.* *Circulation* 2004; 110: 928-933.
155. RIDKER PM: *High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease.* *Circulation* 2001; 103: 1813-1818.
  156. BURKE AP, TRACY RP, KOLODZIE F, MALCOM GT, ZIESKE A, KUTYS R, ET AL: *Elevated C-reactive protein values and Atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies.* *Circulation* 2002; 105: 2019-2023.
  157. ZAIRIS MN, PAPADEKI OA, MANOUSAKIS SJ, THOMA MA, BELDEKOS DJ, OLYMPIOS CD, ET AL: *C-reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina.* *Atherosclerosis* 2002; 164: 355-359.
  158. PASCERI V, WILLERSON JT, YEH ET: *Direct pro-inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells.* *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
  159. TORZEWSKI M, RIST C, MORTENSEN RF, ZWAKA TP, BIENEK M, WALTENBERG J, ET AL: *C-reactive protein in the arterial intima: a role of C-reactive protein receptor –dependent monocyte recruitment in atherogenesis.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2094-2099.
  160. DANENBERG HD, SZALAI AJ, SWAMINATHAN RV, PENG L, CHEN Z, SEIFERT P, ET AL: *Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein –transgenic mice.* *Circulation* 2003; 108: 512-515.
  161. COLE CW, HAGEN PO, LUCAS JF, MIKAT EM, O'MALLEY KM, RADIC ZS, ET AL: *Association of polymorphonuclear leucocytes with sites of aortic catheter –induced injury in rabbits.* *Atherosclerosis* 1987; 67: 229-236.
  162. DE SERVI S, MAZZONE A, RICEVUTI G, FIORAVANTI A, ANGOLI L, STEFANO G, SPECCHIA G: *Granulocyte activation after coronary angioplasty in humans.* *Circulation* 1990; 82: 140-146.
  163. GOTTSAUNER-WOLF M, ZASMETA G, HORNYKEWYCZ S, NIKFARDJAM M, STEPAN E, WEXBERG P, ET AL: *Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation.* *Eur Heart J* 2000; 21: 1152-1158.
  164. GASPARDONE A, TOMAI F, VERSACI F, GHINI AS, POLISCA P, CREA F, ET AL: *Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment.* *Am J Cardiol* 1999; 84: 96-98.
  165. VERSACI F, GASPARDONE A, TOMAI F, RIBICINI F, RUSSO P, PROIETTI I, ET AL: *Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary stent implantation [IMPRESS Study].* *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1935-1942.
  166. INOUE T, SAKI Y, MOROOKA S, HAYASHI T, TAKAYANAGI K, TAKABATAKE Y: *Expression of polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty.* *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1127-1133.
  167. INOUE T, SAKAI Y, FUJITO T, HOSHI K, HAYASHI T, TAKAYANAGI K, MOROOKA S: *Clinical significance of neutrophil adhesion molecules expression after coronary angioplasty on the development of restenosis.* *Thromb Haemost* 1998; 79: 54-58.
  168. INOUE T, SOHMA R, MIYAZAKI T, IWASAKI Y, YAGUSHI I, MOROOKA S: *Activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation: comparison with balloon angioplasty.* *Am J Cardiol* 2000; 86: 1057-1062.
  169. INOUE T, UCHIDA T, YAGUCHI I, SAKAI Y, TAKAYANAGI K, MOROOKA S: *Stent – induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac – 1 is associated with neointimal thickening and restenosis.* *Circulation* 2003; 107: 1757-1763.
  170. CASTEL JV, GÓMEZ-LECHÓN MJ, FABRA R, TRULLENQUE R, HEINRICH PC: *Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin – 6.* *Hepatology* 1990; 12: 1179-1186.
  171. ISHIKAWA T, HATAKEYAMA K, IMAMURA T, DATE H, SHIBATA Y, HIKICHI Y, ET AL: *Involvement of C – reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris.* *Am J Cardiol* 2003; 91: 287-292.
  172. YASOJIMA K, SCHWAB C, MCGEER DE, MCGEER PL: *Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques.* *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-1051.
  173. ISHIKAWA T, IMAMURA T, HATAKEYAMA T, DATE H, NAGOSY T, KAWAMOTO R, ET AL: *Production of C – reactive protein in the coronary plaque and release into coronary circulation.* *Circulation* 2000; 106(Suppl II): II-346.
  174. INOUE T, KATO T, UCHIDA T, SAKUMA M, NAKAJIMA A, SHIBAZAKI M, ET AL: *Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting.* *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 239-245.
  175. CALABRÓ P, WILLERSON JT, YEH ET: *Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells.* *Circulation* 2003; 108: 1930-1932.
  176. PEPYS MB, BALTZ ML: *Acute phase proteins with special reference to C-Reactive protein and related proteins [pentaxins] and plasma amyloid A protein.* *Adv Immunol* 1983; 34: 141-212.
  177. VIGUSHIN DM, PEPYS MB, HAWKINS PN: *Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease.* *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357.
  178. CARRY M, KORLEY V, WILLERSON JT, WEIGELT L, FORD-HUTCHINSON AW, TAGARI F: *Increased uri-*

- nary leukotriene excretion in patients with cardiac ischemia: in vivo evidence for 5-lipoxygenase activation. *Circulation* 1992; 85: 230-236.
179. IKEDA H, TAKAJO Y, ICHIKI K, UENO T, MAKI S, NODA T, SUGI K, IMAIZUMI T: *Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina*. *Circulation* 1995; 92: 1693-1696.
  180. KAIKITA K, OGAWA H, YASUE H, SAKAMOTO T, SUEFUJI H, SUMIDA H, OKUMURA K: *Soluble P-selectin is released into the coronary circulation after coronary spasm*. *Circulation* 1995; 92: 1726-1730.
  181. BAYES-GENIS A, CONOVER CA, OVERGAARD MT, BAILEY KR, CHRISTIANSEN M, HOLMES DR, ET AL: *Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes*. *N Engl J Med* 2001; 345: 1022-1029.
  182. OXVIG C, SAND O, KRSTENSEN T, KRSTENSEN L, SOTTRUP-JENSEN L: *Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein*. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1201: 415-423.
  183. LAWRENCE JB, OXVIG C, OVERGAARD MT, SOTTRUP-JENSEN L, GLEICH ET AL: *The insulin-like growth factor [IGF]-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblast is pregnancy-associated plasma protein-A*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3149-3153.
  184. XU J, DELAFONTAINE P: *Inhibition of vascular smooth muscle cell growth through antisense transcription of a rat insulin-like growth factor-I receptor cDNA*. *Circ Res* 1995; 76: 963-972.
  185. XU Q, KIECHL S, MAYR M, METZLER B, EGGER G, OBERHOLLENZER F, ET AL: *Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid Atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study*. *Circulation* 1999; 100: 1169-1174.
  186. XU Q, SCHETT G, PERSCHINKA H, MAYR M, EGGER G, OBERHOLLENZER F, ET AL: *Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population*. *Circulation* 2000; 102: 14-20.
  187. ZHU J, QUYYUMI AA, ROTT D, CSAKO G, WU H, HALCOUX J, EPSTEIN SE: *Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary heart disease*. *Circulation* 2001; 103: 1071-1075.
  188. HUUTTINEN T, LEINONEN M, TENKANEN L, MANTTARI M, VIRKKUNEN H, PITKANEN T, ET AL: *Autoimmunity to human heat shock protein 60, Chlamydia pneumoniae infection, and inflammation in preceding coronary risk*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 431-437.
  189. BURIAN K, KIS Z, VIROK D, ENDRESZ V, PROHASKA Z, DUBA J, ET AL: *Independent and joint effects of antibodies to human heat-shock protein and Chlamydia pneumoniae infection in the development of coronary atherosclerosis*. *Circulation* 2001; 103: 1503-1508.
  190. MAYR M, MELTZER B, KIECHL S, WILLEIT J, SCHETT G, XU Q, WICK G: *Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat-shock proteins of Escherichia coli and Chlamydia pneumoniae: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infections and atherosclerosis*. *Circulation* 1999; 99: 1560-1566.
  191. KOL A, BOURCIER T, LICHTMAN AH, LIBBY P: *Chlamydial and human heat shock protein 60 activate human vascular endothelium, smooth muscle cells and macrophages*. *J Clin Invest* 1999; 103: 571-577.
  192. CIERVO A, VISCA P, PETRUCCA A, BIASUCCI LM, MASERI A, CASSONE A: *Antibodies to 60-kilodalton heat shock protein and outer membrane protein 2 of Chlamydia pneumoniae in patients with coronary heart disease*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 66-74.
  193. BIASUCCI LM, LIUZZO G, CIERVO A, PETRUCCA A, PIRO M, DOMINICK J, ET AL: *Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes*. *Circulation* 2003; 107: 3015-3017.
  194. WANG JC, NORMAND SLT, MAURI L, KUNTZ RE: *Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions*. *Circulation* 2004; 110: 278-284.
  195. NAGHAVI M, LIBBY P, FALK E, CASCCELLS SW, LITOVSKY S, RUMBERG J, ET AL: *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part 1*. *Circulation* 2003; 108: 1664-1672.
  196. BURKE AP, KOLODIE FD, FARB A, WEBER DK, MALCOM GT, SMIALEK J, VIRMANI R: *Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in the plaque progression*. *Circulation* 2001; 103: 934-940.
  197. HONG MK, MINTZ G, LEE CW, LEE BK, YANG TH, KIM YK, ET AL: *The site of plaque rupture in natives coronary arteries. A three-vessel intravascular ultrasound analysis*. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 261-265.
  198. HOFFMAN SN, TENBROOK JA, WOLF MP, PAUKER SG, SALEM DN, WONG JB: *A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one-to eight-year outcomes*. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1293-1304.
  199. STABLES RH: *Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease [the Stent or Surgery trial]: a randomized controlled trial*. *Lancet* 2002; 360: 695-670.

200. RODRÍGUEZ A, BERNARDI V, NAVIA J, BALDI J, GRINFELD L, MARTÍNEZ J, ET AL: *Argentine randomized study: coronary Angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease [ERACI-II]: 30-day and one-year follow up results. ERACI –II Investigators.* J Am Coll Cardiol 2001; 37: 51–58.
201. SERRUYS PW, ONG ATL, HERWERDEN LA, SOUSA E, JATENE A, BONNIER JJRM, ET AL: *Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. The final analysis of the arterial revascularization therapies study [ARTS] randomized trial.* J Am Coll Cardiol 2005; 46: 571-575.
202. CANNON CP, BRAUNWALD E, MCCABE CH, RADER DJ, ROULEAU JL, BELDER R, ET AL: *Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.* N Engl J Med 2004; 350: 1495-1504.
203. NAGHAVI M, LIBBY P, FALK E, CASSCELLS SW, LITOVSKY S, RUMBERG J, ET AL: *From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II.* Circulation 2003; 108: 1772-1778.
204. LIBBY P: *Act local, act global. Inflammation and the multiplicity of “vulnerable” coronary plaques.* J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1600-1602.
205. TEMPANY CM, McNEIL BJ: *Advances in biomedical imaging.* JAMA 2001; 285: 562-567.
206. KAUL S, ITO H: *Mycrovasculature in acute myocardial ischemia: Part I. Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment.* Circulation 2004; 109: 146-149.
207. KAUL S, ITO H: *Mycrovasculature in acute myocardial ischemia: Part II. Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment.* Circulation 2004; 109: 310-315.
208. PORTER T, LI S, OSTER R, DELIGONUL U: *The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing micro bubbles following restoration of thrombolysis in myocardial infarction [TIMI] 3 flow in patients with acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1998; 82: 1173-1177.
209. SWINBURN JMA, LAHIRI A, SENIOR R: *Intravenous myocardial contrast echocardiography predicts recovery of function early after acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 2001; 38: 19-25.
210. GARCÍA-MOLL X, KASKI JC: *Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular.* Rev Esp Cardiol 1999; 52: 990-1003.
211. GABAY C, KUSHNER I: *Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation.* N Engl J Med 1999; 340: 448-454.
212. BERLINER JA, NAVAB M, FOGELMAN AM: *Atherosclerosis: basis mechanism-oxidation, inflammation, and genetics.* Circulation 1995; 91: 2488-96.
213. NAVARRO-LÓPEZ F. *Bases genéticas de la enfermedad coronaria.* Rev Esp Cardiol 2002; 55: 413-31.
214. YAMADA Y, IZAWA H, ICHIHARA S: *Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphism in candidate genes.* N Engl J Med 2002; 347: 1916-23.
215. HANSSON GK, LIBBY P, SCHÖNBECK U, YAN ZQ: *Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis.* Circ Res 2002; 91: 281-291.
216. HANSSON GK: *Immune mechanism in atherosclerosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1876-1890.
217. BINDER CJ, CHANG MK, SHAW PX, MILLER YI, HARTVIGSEN K, DEWAN A, WITZUM: *Innate and acquired immunity in atherogenesis.* Nat Med 2002; 8: 1218-1226.
218. LUPÍ HE, GONZÁLEZ PH, JUÁREZ UH, CHUQUIURE E, VIEYRA G, MARTÍNEZ SC: *La meta de la reperusión en los síndromes isquémicos coronarios agudos con elevación del segmento ST. “Lo que hay más allá del flujo TIMI 3 epicárdico”.* Arch Cardiol Mex 2002; 72: 311-349.

