

# PATOFISIOLOGÍA DE LA PLACA CORONARIA ATEROSCLERÓTICA VULNERABLE Y SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

*Pathophysiology Of The Vulnerable Atherosclerotic Coronary Plaque And Acute Coronary Syndromes.*

José Casco Raudales,<sup>1</sup> Alexandre C. Zago,<sup>1</sup> Márcia F. de Casco,<sup>2</sup>  
Marco A. G. Bortolini,<sup>3</sup> Isabella V. C. Flores.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Cardiólogo intervencionista, Centro de Investigación Cardiovascular y Laboratorio de Hemodinamia Experimental (ULBRA), Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Unidad de Hemodinamia del Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>3</sup>Alumno del Programa de Post-grado (Maestría) en Cardiología de la Universidad Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>4</sup>Alumna de graduación de la Universidad Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

**RESUMEN.** La ruptura de la placa aterosclerótica es responsable por dos tercios de los síndromes coronarios agudos (SCA) y por la muerte súbita cardiaca. El fibroateroma de capa fina (TCFA), se caracteriza por la presencia de un grande acumulo de lípidos recubiertos por una capa fibrosa fina que mide <65  $\mu\text{m}$ , y es reconocido como el precursor de la ruptura de la placa. Las enfermedades cardiovasculares son responsables por 38% de todas las muertes en los Estados Unidos y constituyen la principal causa de muerte en hombres menores de 65 años en Europa. La cardiopatía isquémica (EAC) incluye los síndromes coronarios estables y crónicos (AE), los síndromes coronarios agudos (AI/IAM), insuficiencia cardiaca congestiva, muerte súbita de origen cardiovascular e isquemia silenciosa. Las características más obvias, que diferencian los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) de los pacientes con EAC estable son: 1) estenosis coronarias complejas; 2) fisuras en las placas coronarias; 3) trombos recientes; e 4) inflamación de la placa. La conversión de una lesión estable y asintomática en una placa rota e inestable envuelve muchos procesos. Los autores se proponen revisar de manera crítica la literatura reciente sobre los mecanismos envueltos en la génesis de la placa coronaria aterosclerótica vulnerable, bien como los mecanismos fisiopatológicos de la ruptura; será discutido el concepto de paciente vulnerable, y serán comentados los métodos diagnósticos (consagrados y experimentales) y las perspectivas de tratamiento de esta patología.

**Palabras claves:** placa vulnerable, síndromes coronarios agudos, métodos diagnósticos, infarto agudo de miocardio.

## 1. Formación y progresión del ateroma

La placa aterosclerótica es la lesión responsable por la mayoría de los eventos coronarios agudos. El conocimiento de las características celulares, bioquímicas y funcionales de dicha lesión permitirá un mejor abordaje terapéutico, basado en los mecanismos fisiopatológicos que modulan el proceso aterosclerótico.

Los fibroateromas, ateromas o placas ateroscleróticas, son protuberancias asimétricas focales del estrato más interno del vaso, la íntima. Estas placas están constituidas por una matriz de tejido conjuntivo, detritos, endotelio y células musculares lisas.<sup>1-5</sup> En el centro del ateroma, células espumosas y gotitas de lípidos extracelulares forman la región central, la cual es circunscrita por una capa de células musculares lisas y una matriz rica en colágeno. Linfocitos T, macrófagos y mastocitos infiltran la lesión y son particularmente abundantes en los bordes del fibroateroma.<sup>2,3,5</sup> Muchas de las células del sistema inmune muestran señales de activación y de producción de citoquinas inflamatorias.<sup>2,5-8</sup> Por este motivo algunos autores han sugerido que las placas ateroscleróticas estables son de hecho granulomas crónicos de la pared arterial.<sup>9</sup>

El fibroateroma es precedido por la estría grasa, o sea, la acumulación de células cargadas de lípidos localizadas debajo del endotelio.<sup>4</sup> La mayoría de las células de la estría grasa son macrófagos y algunos linfocitos T. Las estrías grasas prevalecen en individuos jóvenes, nunca causan síntomas y pueden progresar para lesiones más complejas o eventualmente hasta desaparecer.<sup>1,2,4</sup>

Un factor determinante en la presentación clínica (o vulnerabilidad) de los pacientes es la estabilidad del ateroma, como será detallado más adelante. La estabilidad de las placas ateroscleróticas es proporcionada por una matriz extracelular y por una capa fibrosa gruesa, compuesta predominantemente de colágeno (tipos I y III) y elastina.<sup>7,8</sup> La síntesis de colágeno es responsabilidad de las células musculares lisas, secundaria a la estimulación de factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento  $\beta$ -transformador (TGF- $\beta$ ).<sup>7,8</sup>

Un hecho que cambió radicalmente el concepto de que la aterosclerosis es una enfermedad vascular 'siempre obstructiva', es el conocimiento y el reconocimiento de que la placa aterosclerótica a lo largo de su formación tiene un patrón de crecimiento extraluminal, o sea, ella se expande dentro de la pared arterial antes de invadir el lumen. Así siendo, un substancial volumen de placa puede existir sin ocurrir estenosis significativa. Estudios con IVUS han confirmado *in vivo* los hallazgos de antiguos estudios a partir de autopsias: la estenosis representa

Recibido para publicación 11/2014, aceptado 02/2015

**Dirección para correspondencia:** Dr. José Casco Raudales, MD, PhD. R. Guilherme Schell, 308/504 Porto Alegre, RS.

Correo electrónico: jcasco@uol.com.br

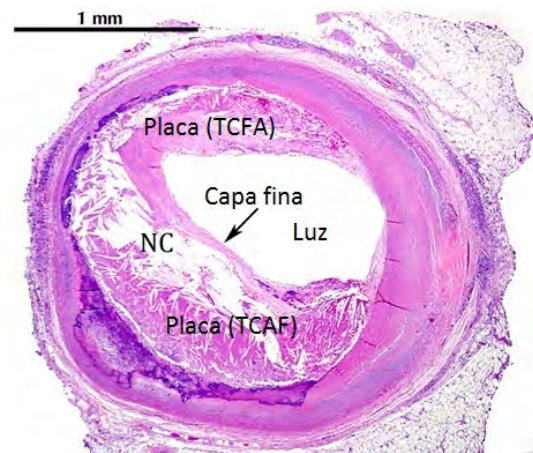
la "punta del Iceberg" de la aterosclerosis.<sup>9,10</sup> Este fenómeno es considerado como "remodelación positiva" o expansiva, ya que el volumen total del vaso está aumentado mientras que el área luminal no está comprometida significativamente en las etapas iniciales de la EAC.<sup>11,17</sup>

El término "placa aterosclerótica vulnerable" fue introducido hace más de 20 años para hacer referencia a lesiones intactas, que son semejantes a aquellas placas encontradas en exámenes patológicos con señales de ruptura y complicadas por trombosis.<sup>9,12-15</sup> Al final de los años 80, datos retrospectivos de estudios angiográficos sugerían que en más de dos tercios de los pacientes el IAM provenía de estenosis consideradas como leves a moderadas (<70%).<sup>3,9,13,15-18</sup> Tal observación ha sido un paradigma durante muchos años,<sup>13</sup> sin embargo, nuevos estudios desafían este paradigma; el estudio PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree)<sup>16</sup> ha demostrado que la mayoría de los eventos relacionados con el TCFA presentaban un gran volumen de placa y una pequeña área luminal. De hecho, otros estudios basados en datos angiográficos e IVUS o TCO, muestran que la severidad de la estenosis que envuelve un IAM es variable y frecuentemente severa.<sup>3,10,13</sup> Manoharan et al.<sup>3</sup> sugieren que los STEMI predominantemente ocurrieron en locales con diámetro de estenosis angiográfica >50%. Apenas en 11% de los pacientes con STEMI la lesión culpada tenía un diámetro de estenosis <50% después de la aspiración del trombo.

Virmani et al,<sup>18</sup> propusieron el uso de una terminología descriptiva, basada en las características patológicas de las lesiones ateroscleróticas, así la placa vulnerable (significando precursora de la ruptura de la placa) pasó a ser llamada de "fibroateroma de capa fina" (TCFA por las siglas en inglés). Mas, independientemente del término utilizado, la placa vulnerable o inestable es un fibroateroma inflamado, con una capa fibrosa muy fina (<65- $\mu$ m), con trombos en las márgenes e infiltración abundante de células inflamatorias, con el núcleo central necrosado y con más de 40% del volumen total constituido por lípidos y un elevado contenido de factor tisular (FT)<sup>2,9,12,15-17,19,20-26</sup> (Figura 1).

## 2. Patofisiología del ateroma y de los SCA

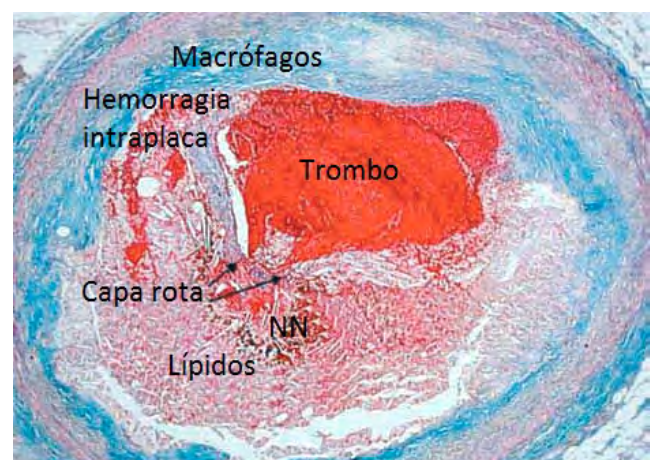
La evolución de la EAC incluye los síndromes coronarios estables y crónicos (AE), los síndromes coronarios agudos (AI/IAM), insuficiencia cardíaca congestiva, muerte súbita de origen cardiovascular e isquemia silenciosa. Las características más obvias, que diferencian los pacientes con SCA de los pacientes con EAC estable son: 1) estenosis coronarias complejas; 2) fisuras en las placas coronarias; 3) trombos recientes; e 4) inflamación de la placa<sup>21</sup>. La conversión de una lesión estable y asintomática para una placa rota e inestable envuelve muchos procesos, los más estudiados son: liberación de factores de crecimiento (GF), infiltración por células musculares lisas y del sistema inmune, inflamación, desarreglos celulares, neovascularización y hemorragia intraplaca y, la expansión de un núcleo necrosado, acelular y rico en lípidos.<sup>7,8,17,19,20,22-24</sup> De todos estos factores, los procesos inflamatorios, locales o sistémicos, son considerados como la principal causa de inestabilidad de la placa aterosclerótica.<sup>2,5,6,9,11,14,15,18,20,22-26b</sup> Evidentemente, existen



**Figura 1** - Fibroateroma de capa fina (TCFA) no roto (placa vulnerable) en la arteria descendente anterior izquierda. La flecha indica la capa fina como una delgada fibra separando el núcleo necrótico (NC) del lumen coronario (flecha). Se observa un gran volumen de placa con abundantes lípidos y estrechamiento significativo de la luz del vaso.

algunos factores y/o eventos iniciales o "gatillos" que cualitativamente alteran la estabilidad de una placa aterosclerótica y que inician la cascada de eventos que culminan en un SCA (angina inestable o IAM) o la muerte.<sup>8,23,24,27</sup>

Hace más de dos décadas, fue descrito que el IAM típicamente comienza con la inestabilización de una placa aterosclerótica vulnerable (el TCFA); una lesión focal en peligro de rotura.<sup>27</sup> La ruptura de la placa ocurre cuando la capa fibrosa, ahora adelgazada, rasga y el núcleo lipídico necrosado (el cual es altamente trombogénico) queda expuesto a la sangre circulando en el lumen arterial.<sup>2,7-9,10,12,17,26b,27</sup> Las márgenes de una placa compleja, las cuales presentan tendencia aumentada para la ruptura, contienen macrófagos, linfocitos T y un escaso número de células musculares lisas. La ruptura o la fisuración de la placa son las responsables por la mayoría de los trombos que causan los SCA<sup>2,7,9,10,12,21,25,26b,28</sup> (Figura 2). De hecho, a partir de estudios histológicos de pacientes con EAC y que



**Figura 2** - Imagen histológica de una placa vulnerable (TCFA) rota, con señales de inflamación (infiltración de macrófagos), hemorragia intraplaca (IP), con una capa fibrosa adelgazada y rota (flechas); y un núcleo central necrosado con gran volumen de material lipídico, observándose trombosis intravascular oclusiva.

tuvieron muerte súbita, demostraron que la placa en el local de la lesión culpable mostraba evidencia de ruptura en 70% de los pacientes y erosión en los 30% restantes.<sup>10,12,14,15,26b,29</sup> Estudios sugieren que la medición del espesor de la capa fibrosa (ECF), cuando está disponible, es el mejor discriminador del tipo de placa.<sup>10,12</sup> Narula et al.<sup>12</sup> demostraron en un estudio postmortem, que el ECF < 54- $\mu$ m (considerado como "cut off") encontrado en los análisis histológicos de las placas rotas es similar al espesor reportado clínicamente con el uso de TCO en lesiones culpables en pacientes con SCA. Estos investigadores también revelaron que las capas fibrosas con espesor mayor que 84- $\mu$ m son observadas en placas con características patológicas de placas estables y que la mayoría de los TCFA caen en el rango de 54- $\mu$ m a 84- $\mu$ m. El ECF es un discriminador morfológico crítico entre placas rotas y TCFA no rotos, mientras que un gran volumen de placa (>76%) y área luminal reducida (<2.6 mm<sup>2</sup>) parecen ser características morfológicas cruciales de las placas rotas culpables. Estos hallazgos sugieren que la ruptura de la capa fibrosa en combinación con un gran volumen de placa y estrechamiento luminal resulta en un SCA.<sup>10,12-14</sup>

La secuencia de eventos o gatillos que preceden la ruptura de la placa podría ser iniciada por la presencia de microorganismos (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Parvovirus B19*), de auto-antígenos o de varias moléculas inflamatorias que podrían activar las células T, los macrófagos y los mastocitos. Estas células, una vez activadas, liberan citoquinas inflamatorias (interferón- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral entre otros).<sup>2,5,9,22-24,27</sup> Como mencionado previamente, la capa que recubre el fibroateroma inflamado es muy fina y la ruptura presumiblemente sucede por la digestión de la capa por los macrófagos activados a medida que estos emigran, tanto de la pared vascular en dirección a la luz como los que pasan del lumen para la pared, y también porque las células musculares lisas (responsables por la síntesis y por el soporte de la capa) están disminuidas sea por motivo de envejecimiento o por apoptosis causada por las citoquinas inflamatorias, todo eso sumado al alto stress de la pared vascular.<sup>2,7,10,17,18,28,30</sup> Paralelamente, algunas proteasas, liberadas por los macrófagos y por los mastocitos, han sido implicadas como piezas claves en la activación de la placa: las metaloproteinasas de matriz (MMPs, enzimas proteolíticas con 23 miembros conocidos)<sup>8</sup> particularmente las MMPs-1, 8, 9 y 13, y las proteasas de la cisteína, las cuales al digerir el colágeno (tipo I y III) y la elastina de la capa pueden desestabilizar la placa.<sup>2,7-9,11,12,21</sup>

La hemorragia intraplaca es común en lesiones ateroscleróticas coronarias complejas.<sup>2,9,11,19,20,26b</sup> Kolodgie et al.<sup>19</sup> concluyeron que existe asociación entre la hemorragia intraplaca, el aumento en el tamaño del núcleo necrosado y la inestabilidad de la lesión en las placas ateroscleróticas coronarias. Esta hemorragia se debe a la neovascularización, la formación de nuevos microvasos sanguíneos (o vasa vasorum) en las arterias ateroscleróticas. Esos microvasos consisten de estratos de células musculares lisas orientadas radialmente alrededor de un estrato único de endotelio.<sup>17,19,20</sup> La neovascularización sugiere una respuesta adaptativa de la pared arterial a la demanda aumentada de nutrientes dentro del ateroma;<sup>17,19,20</sup> más

funcionalmente, la neovascularización parece ser más frágil y susceptible a la ruptura, lo que conlleva a un aumento súbito en el tamaño de la placa.<sup>7,9,19,20</sup>

Cuando ocurre la ruptura de la placa tanto el FT como el colágeno quedan expuestos, promoviendo así la trombosis intravascular. La composición de la placa determina su potencial trombogénico.<sup>7,26,28,31</sup> El contenido de FT y del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) de las placas vulnerables es el doble de lo encontrado en las placas estables y proporcional al área de los macrófagos.<sup>8,26,26b,32</sup> Adicionalmente, la diabetes, la obesidad y la angiotensina-II pueden aumentar la expresión de PAI-1 por varios tipos de células.<sup>9</sup> El aumento en la actividad de las plaquetas y de los factores de coagulación en los SCA intensifica el potencial trombogénico de las placas rotas.<sup>9,28</sup> Característicamente, la conversión del fibrinógeno en fibrina y la liberación del factor de von Willebrand por las plaquetas activadas inician la formación del llamado trombo "blanco" (malla de plaquetas circundadas por fibrina). La atracción y activación posterior de más plaquetas, la liberación de factores quimiotácticos y la incorporación de eritrocitos dentro de la malla contribuyen para la formación del trombo "rojo".<sup>1</sup> Dicho en otras palabras, todos estos eventos que nos llevan a la erosión o ruptura del TCFA tienen la trombosis coronaria como la vía final común, que trae como consecuencia inestabilidad coronaria que nos conduce a un SCA.

### 3. Características del paciente vulnerable

El concepto de "paciente vulnerable" fue propuesto para identificar pacientes en los cuales la ruptura de la placa podría resultar en un evento clínico (un SCA o muerte súbita).<sup>11,25</sup> En estos pacientes, otros factores además de la placa (i.e. sangre trombogénica o la inestabilidad eléctrica del corazón) serían responsables por el resultado final. O sea, placas con características similares pueden tener diferentes presentaciones clínicas debido a la coagulabilidad de la sangre (sangre "vulnerable") o por la susceptibilidad del miocardio para desarrollar arritmias fatales (miocardio "vulnerable"), generalmente fibrilación ventricular.<sup>11,20,25</sup> En otras palabras, la asociación entre el TCFA y las combinaciones de las características clínicas, demográficas y patológicas (factores de riesgo y enfermedades concomitantes) determinarían si el paciente presentará alguno de los tipos de SCA (angina AI/IAM) o muerte súbita<sup>26</sup> (Figura 3). Por eso es de vital importancia el control de los factores de riesgo coronario que sabidamente producen un estado de "sangre vulnerable o de alto riesgo" debido a la elevada trombogenicidad sanguínea.<sup>26,29</sup>

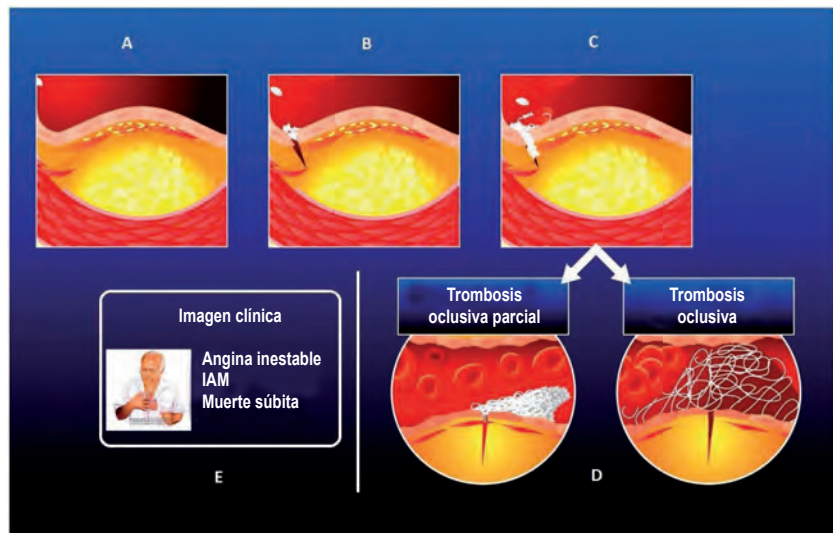
Existe evidencia científica que vincula algunos factores de riesgo con la disfunción endotelial que da origen a la EAC y la progresión que lleva a las complicaciones trombóticas.<sup>25,26,29</sup> En un tercio de los SCA no se produce la ruptura de una placa aterosclerótica, sino únicamente una erosión superficial de una placa altamente estenótica y fibrótica.<sup>12</sup> En estos casos juegan un papel fundamental en la formación del trombo diversos factores sistémicos. Así, tabaquismo, hiperlipemia, hiperglucemia y alteraciones de la hemostasia son condiciones que generan un estado hipertrombogénico. Todos estos factores actúan por

un mecanismo similar: la activación de las interacciones leucocitos-plaquetas con liberación de factor tisular y activación de trombina. Hong et al.<sup>33</sup> estudiaron la incidencia y los predictores de ruptura de placas, comparando pacientes con IAM con pacientes portadores de AE. Los resultados mostraron que la ruptura de: placas en la lesión culpable (66% versus 27%), placas secundarias remotas (17% versus 5%) y placas múltiples (20% versus 6%) fueron más frecuentes en el grupo IAM que en el grupo AE, respectivamente. Los predictores independientes para la ruptura de placas, fueron altos niveles de proteína C-reactiva (PCR) en el grupo IAM ( $P = 0.004$ ) y diabetes en el grupo AE ( $P = 0.005$ ).<sup>33</sup>

Mauriello et al.<sup>26b</sup> compararon la anatomía coronaria de pacientes que fallecieron por IAM con la de pacientes portadores de angina crónica estable y la de pacientes sin EAC (controles). El hallazgo más importante fue que en los pacientes con IAM, el proceso inflamatorio no sólo comprometía a las placas vulnerables como también se extendía a las placas consideradas estables, o sea, el IAM se caracteriza por una inestabilidad inflamatoria difusa. De hecho, la actividad inflamatoria fue 3 a 4 veces mayor, tanto en la arteria culpable por el infarto cuanto en las placas estables en los pacientes fallecidos por IAM al compararlos con los sujetos con angina estable y con los sujetos utilizados como control: ( $121.6 \pm 12.4$  vs  $37.3 \pm 11.9$  vs  $26.6 \pm 6.8$  células por  $\text{mm}^2$  para los grupos IAM, angina estable y controles, respectivamente).<sup>26b</sup>

La evolución de cardiopatía isquémica estable para un SCA coincide con niveles elevados de algunos marcadores inflamatorios como la PCR (mejor evaluado por la hs-PCR), el amiloide-A o la interleucina-6 en aproximadamente 70% de los pacientes, lo cual sugiere que mecanismos inflamatorios locales pueden contribuir para la inestabilidad de la placa.<sup>7,21,22,33-37</sup> Buffon et al,<sup>22</sup> demostraron que los SCA están asociados con niveles sistémicos de PCR lo que sugiere nuevamente que los procesos inflamatorios no están apenas confinados a la lesión culpable por el SCA sino que a un proceso inflamatorio generalizado. Además, la persistencia de niveles elevados de marcadores inflamatorios (PCR) es predictor de recurrencia de inestabilidad coronaria en pacientes sobrevivientes a un SCA.<sup>2,9,22,25,37</sup> Los niveles de otros marcadores de inflamación también están elevados en este grupo de pacientes, incluyendo el fibrinógeno, las interleucinas 7 y 8, el CD40 soluble y la proteína pentaxina-3 relacionada a la PCR.<sup>2,36</sup> La asociación de múltiples placas “inflamadas” y elevación de marcadores inflamatorios sistémicos sugiere que no sólo existen placas vulnerables sino también “individuos vulnerables” o “pacientes inflamados”.<sup>11,21,25</sup>

Es conocido que la exposición de las células endoteliales a estímulos proinflamatorios, induce una actividad protrombótica, llevando a la expresión endotelial de proteínas de superficie



**Figura 3 – A)** Diagrama muestra una placa aterosclerótica estable con a capa intacta; **B)** Ruptura de la capa del ateroma con exposición del núcleo necrosado a la sangre circulante; **C)** Cuando ocurre la ruptura de la capa tanto el factor tisular cuanto el colágeno quedan expuestos, iniciando la cascada de la trombosis intravascular; **D)** De acuerdo con las características de la placa y del paciente, el trombo formado puede ocluir parcial o totalmente la arteria y; **E)** Dependiendo del tamaño y de la extensión de la trombosis y de las características clínicas, demográficas y patológicas del paciente (“paciente vulnerable”) el cuadro clínico se puede manifestar como angina inestable, IAM o muerte súbita.

celular, llamadas moléculas de adhesión, que imposibilitan la biodisponibilidad del potente inhibidor de las plaquetas, el óxido nítrico (NO). La disfunción endotelial, una de las piedras angulares que favorece la EAC, también está asociada con un aumento en el stress oxidativo, un importante facilitador del proceso inflamatorio.<sup>25,26,38</sup> Cabe añadir que, el proceso inflamatorio es parcialmente regulado por el NO, el cual puede reducir la expresión endotelial de varios mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión (responsables por aumentar la vulnerabilidad de la placa).<sup>26,38</sup> La activación inflamatoria del endotelio también puede cambiar sus propiedades fisiológicas vasodilatadoras y antitrombóticas (mediadas por EDRF,  $\text{PGI}_2$ , tPA) para propiedades patológicas de vasoconstricción y protrombosis (mediadas por endotelina-1, FT y moléculas de adhesión para leucocitos y plaquetas).<sup>21,25,26,38</sup> Fichtlscherer et al.<sup>25</sup> comprobaron la hipótesis de que la disfunción endotelial sistémica es un predictor mayor de recurrencia de inestabilidad coronaria y de las tasas de eventos cardiovasculares en pacientes que tuvieron un SCA; reflejando así el fenotipo vascular capaz de identificar el así llamado paciente “inflamado” o “vulnerable”.

Así, haciendo eco de las palabras de Libby y Theroux,<sup>9</sup> estos hallazgos desafían nuestro tradicional punto de vista de entender la aterosclerosis coronaria como una enfermedad segmentar o localizada, tratándola apenas con terapias locales como cirugía o la revascularización percutánea. El concepto de “cardiología intervencionista” debe ser expandido más allá de la revascularización mecánica percutánea, abarcando intervenciones preventivas y, fundamentalmente sistémicas, para anticiparse a futuros eventos cardiovasculares.

#### 4. Identificación del TCFA y del paciente vulnerable

Debido a que la EAC es la causa más frecuente de mortalidad en los países industrializados y su inicio es comúnmente imprevisible, hay la necesidad por la búsqueda de nuevos métodos de selección en individuos aparentemente sanos para identificar aquellos con riesgo cardiovascular aumentado.<sup>1,2,39</sup> Técnicas ya bien establecidas como la angiografía coronaria, IVUS y la resonancia magnética aunadas a nuevas tecnologías de imagen tales como la histología virtual, la tomografía de coherencia óptica, la termografía, la espectrografía por infrarrojo, la tomografía computadorizada por haz de electrones, y la tomografía computadorizada de múltiples detectores, deben proporcionar informaciones adicionales relacionadas al riesgo de la progresión y de los eventos cardiovasculares en relación a la cantidad de aterosclerosis y de su grado de actividad (o estabilidad).<sup>9,31,33,39-45</sup>

#### Papel de las calcificaciones coronarias

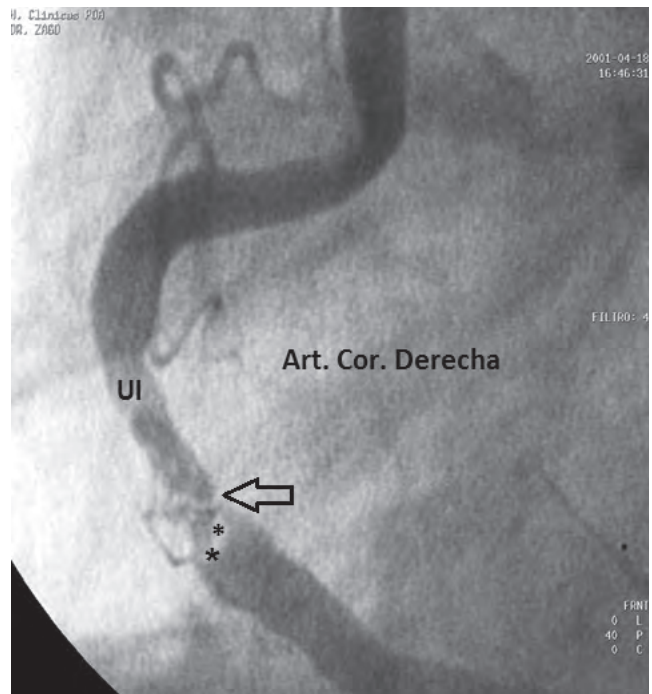
Las calcificaciones coronarias constituyen un marcador específico de aterosclerosis, están bien correlacionadas con placas ateroscleróticas y son predictivas de eventos coronarios futuros.<sup>44</sup> Consecuentemente, pacientes asintomáticos, sin embargo con calcificaciones detectables, serían portadores de EAC no detectable por los métodos clínicos usuales (o EAC sub-clínica).<sup>39</sup> Existen dos métodos equivalentes para la detección y cuantificación de las calcificaciones en las arterias coronarias: la tomografía computadorizada por haz de electrones (Electron Beam Computed Tomography, EBCT) y la tomografía computadorizada de múltiples detectores (MultiDetector Computed Tomography, MDCT).<sup>39,44</sup> Ambas técnicas son utilizadas para cuantificar el escore de Agatston,<sup>46</sup> que categoriza los individuos en cuatro grupos dependiendo de la cantidad de calcio en las arterias coronarias.

#### Angiografía coronaria

La angiografía coronaria tal vez sea el método menos sensible para detectar las placas vulnerables,<sup>13</sup> no obstante en la mayoría de las veces es el primer contacto con la circulación coronaria del paciente y, a los ojos de angiografistas con amplia experiencia, es posible detectar tales placas.<sup>1</sup> Existen algunos criterios para sospechar la presencia de una placa vulnerable: imagen sugestiva de trombo intravascular, calcificaciones importantes, superficie con irregularidades múltiples, áreas de nebulosidad, placas complejas, ulceraciones, flujo lento, evidencia de disecciones entre otras.<sup>1,10,12,45</sup> (Figura 4). Goldstein et al.<sup>47</sup> encontraron que 40% de los pacientes con IAM, tenían una segunda placa vulnerable, evidenciada por el menos por dos de los siguientes criterios: defecto de relleno (trombo), ulceración, superficie irregular y flujo lento.

#### Ultrasonido Intravascular (IVUS)

El IVUS es un método de evaluación anatómica del lumen, de la placa y de la pared del vaso. Constituye el dispositivo diagnóstico complementario más frecuentemente utilizado en los laboratorios de hemodinamia y cardiología intervencionista y permite evaluar, clasificar, cuantificar y hacer análisis volumétrico



**Figura 4** – Angiografía de la arteria coronaria derecha, en paciente del sexo masculino, de 53 años, con angina grave de inicio reciente, mostrando una placa en el segmento medio con las siguientes características de placa vulnerable: placa compleja con irregularidades múltiples, áreas de nebulosidad, ulceraciones (UI) y posible disección en el segmento distal de la placa (flecha), con defecto de relleno sugestivo de trombosis intravascular (asteriscos) y flujo lento (TIMI 2 = lento).

de las placas, además de evaluar la severidad de las estenosis y la remodelación vascular, así como identificar aspectos anatómicos que caracterizan la placa vulnerable como capa fibrosa fina, lago lipídico grande, fisura de la capa, presencia de trombos, remodelación positiva y nódulos de calcio.<sup>17,28,33,39,40,45,48</sup> Fujii et al.<sup>28</sup> mostraron que las placas rotas y ulceradas en las lesiones culpables por el SCA presentan lumen menor; gran volumen de placa y de área de estenosis con mayores índices de remodelación y de formación de trombos. Schoenhagen et al.<sup>48</sup> demostraron que, a través de la asociación de IVUS con estudios histopatológicos, fue posible confirmar la relación entre la remodelación y la estabilidad de la placa. Así siendo, la remodelación excéntrica está relacionada con placas de alto riesgo (vulnerables) y SCA, mientras que la remodelación concéntrica está relacionada con placas fibrosas (estables) y angina estable.

#### Resonancia magnética (RM)

La RM es una técnica no invasiva que permite la visualización seriada de la morfología de la placa aterosclerótica, y es particularmente útil para el monitoreo de la aterosclerosis tanto en modelo humano como animal. De vital importancia para el monitoreo de la EAC es que este método es muy exacto y reproducible; ha sido bastante utilizado para estudios de regresión de placa después del uso de estatinas.<sup>42,45</sup> LA RM transesofágica es una técnica nueva que puede ser combinada con RM estándar para mejor evaluación del comprometimiento aterosclerótico del arco aórtico y de la aorta descendente proximal.<sup>1,45</sup>

### Termografía

Fue descubierto recientemente que existe correlación entre el grado de inflamación y la temperatura de las placas ateromatosas. Dicho en otras palabras, placas con inflamación superficial presentan temperatura local más elevada (placas "calientes") que las placas no inflamadas (placas "frías"), esto se debe a que las placas inflamadas presentan importante infiltración de macrófagos activados. Este hecho es relevante, considerando que las arterias coronarias normales presentan temperatura uniforme. Estos hallazgos llevaron al desenvolvimiento de los dispositivos para termografía,<sup>45,48</sup> capaces de detectar variaciones térmicas > de 0.03 °C. Stefanidis et al.<sup>49</sup> encontraron que la heterogeneidad térmica fue un poderoso predictor independiente de eventos adversos (SCA). En casos seleccionados, la termografía es eficaz para la detección y evaluación de la actividad inflamatoria significativa en el interior de la placa ateromatosa.<sup>59</sup> No obstante, las dos grandes limitaciones del método son la imposibilidad de la evaluación morfológica de la placa y la experiencia clínica limitada.<sup>45</sup>

### Elastografía intravascular

La elastografía intravascular es una nueva técnica, basada en el IVUS, y tiene el potencial de diferenciar los diferentes fenotipos de las placas a través de la deformación/distensión relativa local de un tejido mediante una carga uniforme (presión sanguínea intracoronaria)

En condiciones normales, la presión intravascular fisiológica ejerce presión sobre la pared vascular con cada latido cardíaco, ocasionando diferentes grados de distensión conforme las propiedades mecánicas del tejido. La distensión local de la pared es detectada por ultrasonido y origina una imagen en colores (elastograma), en que el tejido duro (fibroso) aparece en azul y el blando (lipídico) en amarillo.<sup>31,45</sup> Schaar et al.<sup>31</sup> encontraron que este método presenta alta sensibilidad y especificidad para detectar placas vulnerables *in vitro*. No obstante, la experiencia clínica es limitada, el procesamiento de datos es complejo y el método es dependiente del IVUS.<sup>1,45</sup>

### Histología virtual (HV)

La HV permite la evaluación de la composición del tejido de la placa ateromatosa, así como la realización automática de medidas del lumen, del vaso y de la placa ateromatosa. El principio de la HV se basa en la identificación de los elementos que componen la placa ateromatosa a través de ondas de ultrasonido. La HV emplea la amplitud de onda (intensidad del eco) y la frecuencia de la señal de eco que varía conforme el tejido. De este modo, se hace posible la caracterización de los elementos que componen la placa vulnerable con mayor precisión cuando se compara con el IVUS convencional.<sup>1,45</sup> La HV facilita la identificación del contenido lipídico en este caso designando colores a los tejidos; de esta forma, la visualización de la placa ateromatosa y de su contenido se destaca y la precisión es bastante satisfactoria. Otro aspecto interesante de este método es la posibilidad de cuantificar el contenido de determinado tipo de tejido en el interior de la placa ateromatosa, lo que permite

evaluaciones no sólo cualitativas, más también cuantitativas del contenido de calcio y de ácido lipídico.<sup>1</sup>

Finalmente, otros métodos como la espectrografía infrarroja y la tomografía por coherencia óptica (TOC) son técnicas promisoras para la evaluación de placas vulnerables, más por ahora la experiencia clínica es limitada.<sup>10,41,43,45</sup>

### 5. Tratamiento del TCFA y del paciente vulnerable

Como anteriormente expuesto, los procesos inflamatorios, locales (vasculares) o sistémicos, son vistos como la principal causa de inestabilidad de la placa aterosclerótica.<sup>1,2,5-9,11,14,15,18,20,22-26,26b</sup> El gran desafío actual de los cardiólogos, es la identificación de los pacientes "inflamados o vulnerables" o de sus placas "vulnerables".

El hecho de saber que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria, nos ofrece nuevas oportunidades para la prevención y tratamiento de la EAC.<sup>2,8,9,26b</sup> Drogas potentes como los inmunosupresores (ciclosporina y rapamicina) y los antiinflamatorios (inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 y otros inhibidores de la síntesis de eicosanoides), podrían representar alternativas atractivas para el tratamiento de las SCA. Tanto la ciclosporina cuanto la rapamicina bloquean la activación de células T y, en altas dosis, pueden bloquear la proliferación de células musculares lisas.<sup>2,45,50</sup> Múltiples estudios con IVUS revelan que, la rapamicina liberada localmente, en la forma de stents recubiertos, se ha mostrado muy efectiva en la prevención de la reestenosis póst-angioplastia.<sup>1,45,50</sup> Sin embargo, la seguridad y efectividad de la administración sistémica de este tipo de drogas, en la vigencia de SCA, son desconocidas.

En relación a los antiinflamatorios la situación es más compleja, a pesar de que desde el punto de vista teórico, su administración tendría fundamentos lógicos y farmacológicos, más, efectos inesperados e indeseables pueden acontecer. El uso a largo plazo (>18 meses) de algunos antiinflamatorios (rofecoxib, ibuprofen, naproxen, entre otros) fue asociado a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares (IAM y eventos isquémicos cerebrovasculares) debido a la producción, tanto por las plaquetas cuanto por el endotelio, de otro tipo de eicosanoides con propiedades protrombóticas.<sup>51</sup> Así, debemos ser extremadamente cautelosos con este tipo de medicamentos en los pacientes portadores de enfermedades cardiovasculares.<sup>2,51</sup>

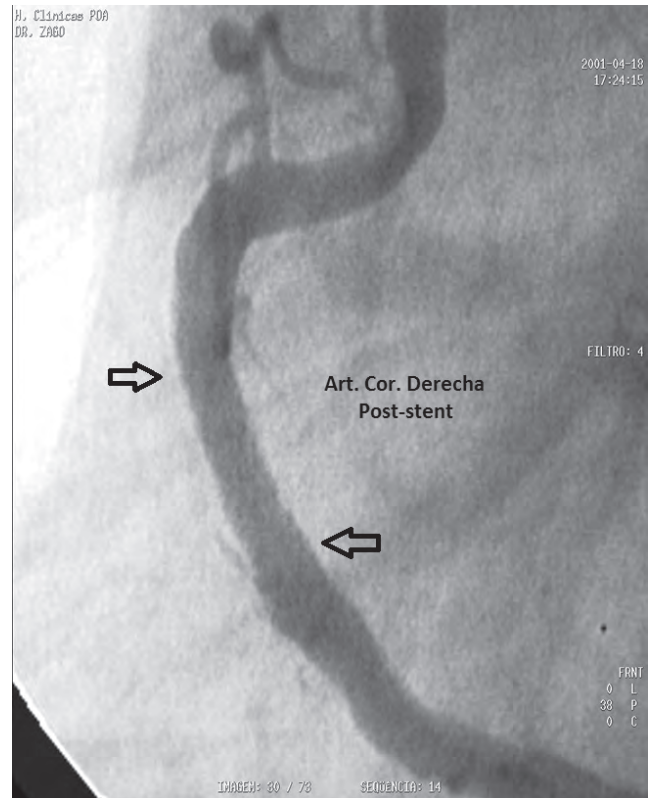
Drogas como la aspirina, los bloqueadores de los canales de calcio, los inhibidores de la ECA (IECA) y bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) y, los beta-bloqueadores, poseen efectos potencialmente estabilizadores sobre las placas ateroscleróticas.<sup>15,17,52,60</sup> Los mecanismos teóricos serían que la disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca por estos fármacos, disminuiría el stress radial sobre la pared, minimizando así la propensión a la ruptura de la placa. Los IECA y los BRA también mejoran la disfunción endotelial y poseen propiedades antiinflamatorias (inhibición indirecta de la producción de interleucina-6 por los macrófagos, inducida por la angiotensina II). En adición a estos efectos estabilizadores, estos fármacos presentan otras propiedades que podrían explicar la reducción en los eventos adversos cardiovasculares. Los IECA

y BRA influyen favorablemente la remodelación ventricular y, los beta-bloqueadores poseen efectos antiisquémicos y antiarrítmicos.<sup>52</sup>

Un grupo particular de drogas de uso corriente para la reducción del colesterol, ha llamado mucho la atención, tanto por los efectos en la regresión de la placa cuanto por las propiedades antiinflamatorias y de reducción de eventos cardiovasculares: las inhibidoras de la HMG-CoA reductasa o estatinas.<sup>2,7,9,17,38,40,42,52-56</sup> Estas propiedades anti-inflamatorias hacen parte de los efectos pleiotrópicos de estas drogas (o sea, esos efectos no dependen directamente de la reducción de los niveles de colesterol).<sup>2,40,54,56</sup> Los mecanismos benéficos serían secundarios a la mejora de la función endotelial, y posiblemente, por la reducción de la inflamación dentro de la placa o por la reducción de la trombogenicidad de la sangre, contribuyendo así para la estabilización de la placa.<sup>9,15,17,42,52-56</sup> Un trabajo reciente señala que los pacientes que tomaron estatinas presentaron disminución de la temperatura de las placas, apoyando la hipótesis de que existe un proceso inflamatorio generalizado en los SCA.<sup>55</sup>

Las estatinas, junto con los IECA, son bien conocidos por reducir los eventos cardíacos, destacando así el papel de la función del endotelio en la génesis de tales eventos.<sup>17,38,40,52,53,55</sup> De hecho, las directrices actuales del ACC/AHA recomiendan el uso de estatinas al momento del alta de los pacientes con SCA.<sup>54</sup> El trabajo de Cannon et al,<sup>56</sup> destaca que tal conducta también ejercerá una función protectora contra la recurrencia precoz de los eventos cardiovasculares y que, también sería aconsejable, después de un SCA, mantener los niveles de LDL-C más abajo de los 100 mg/dL recomendados por las directrices Europeas y del National Cholesterol Education Program. Zhou et al.<sup>53</sup> realizaron un estudio de equivalencia con cinco tipos de estatinas (atorvastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina y fluvastatina) en casi 19.000 pacientes, mayores de 65 años, acometidos del primer IAM. Los autores concluyeron que las estatinas son igualmente efectivas para prevención secundaria (IAM recurrente y muerte) en pacientes añosos después de un IAM.

Finalmente, en casos seleccionados (AI/IAM), el tratamiento a corto plazo más efectivo para la placa con inestabilidad reciente es la intervención coronaria percutánea. El implante de stents, tiene como función principal sellar la placa, restituir el flujo sanguíneo y evocar una respuesta de fibrosis local<sup>1,15</sup> (Figura 5). Sin embargo, cuando esa fibrosis ultrapasa los límites de la íntima, el fenómeno de la reestenosis aparece, principalmente cuando los stents son implantados en pacientes diabéticos, en vasos de pequeño calibre o en lesiones largas. Afortunadamente, ahora contamos con los stents recubiertos de drogas (con drogas de la familia "limus" o con paclitaxel), que presentan tasas de reestenosis muy bajas.<sup>1,15,45,50</sup> Destacamos que el implante de stents, principalmente en la vigencia de un SCA, debe ser acompañado con el uso de drogas antiplaquetarias y antitrombóticas potentes (AAS, inhibidores del receptor P2Y12, heparina no fraccionada o de bajo peso molecular e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, entre otras).<sup>1,9,45,50,59</sup>



**Figura 5** - Angiografía de la arteria coronaria derecha del mismo paciente de la Figura 4 después de haber implantado satisfactoriamente un stent convencional (entre las flechas): desaparecieron todas las características de placa vulnerable y el flujo distal reestablecido (TIMI 3 = normal). Paciente asintomático al momento del alta y le fue prescrito beta-bloqueador, estatina, ASA y clopidogrel, además de orientaciones en relación a sus factores de riesgo.

### Perspectivas futuras

Para la prevención a largo plazo de la aterosclerosis, además del control de los factores de riesgo y de las enfermedades concomitantes, un abordaje más específico sería más deseable, tal como la vacunación con antígenos semejantes a los del ateroma, como sugerido por Nilsson et al.<sup>57</sup> Por ejemplo, la semejanza molecular entre el *Streptococcus pneumoniae* y el LDL oxidado, sugiere que la vacunación anti-estreptocócica podría disminuir la formación de la lesión aterosclerótica.<sup>58</sup> Otros modelos animales utilizando vacunas con LDL oxidado, bacterias conteniendo ciertos fosfolípidos modificados u otros derivados proteicos han sido testados con éxito en la reducción de la aterosclerosis.<sup>2</sup>

### CONCLUSIONES

El TCFA roto se caracteriza por presentar una capa fibrosa bastante fina (<65- $\mu$ m), un gran volumen de placa, estrechamiento luminal severo y evidencia de erosión y/o ruptura. La exposición del contenido necrótico del núcleo desencadena una cascada de eventos que culmina en trombosis coronaria, que trae como consecuencia un SCA. La manifestación clínica del SCA (sea AI/IAM o muerte súbita) va depender de la asociación del grado de trombosis intravascular con una combinación de

características clínicas, demográficas y patológicas del paciente ("paciente vulnerable"). El tratamiento debe focalizarse en controlar los factores de riesgo coronario, disminuir la inflamación sistémica y estabilizar tanto la placa como al paciente para, anticiparse así a futuros eventos cardiovasculares; para eso

recomendamos fuertemente el uso de estatinas, IECA y BRA, antagonistas de los canales de calcio, beta-bloqueadores, aspirina, inhibidores del receptor P2Y12, drogas anti-trombóticas (tradicionales y nuevas), y eventualmente, nuevas drogas (aún en fase experimental).

## REFERENCIAS

- Raudales JC, Zago AC, Zago AJ, Campos MR, Casco MF, Wachleski J. Placa coronaria aterosclerótica vulnerable: estado actual. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2006; 14(3): 314-323.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352:1685-95.
- Manoharan G, Ntalianis A, Muller O, Hamilos M, Sarno G, Melikian N, et al. Severity of coronary arterial stenoses responsible for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2009; 1;103(9):1183-8.
- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 89(5):2462-78.
- Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion of rupture in myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 92(5):1084-8.
- Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 1999; 145(1):33-43.
- Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(1):1-11.
- Newby AC, George SJ, Ismail Y, Johnson JL, Sala-Newby GB, Thomas AC. Vulnerable atherosclerotic plaque metalloproteinases and foam cell phenotypes. *Thromb Haemost.* 2009; 101(6):1006-11.
- Libby P, Theoroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(25):3481-8.
- Tian J, Ren X, Vergallo R, et al. Distinct morphological features of ruptured culprit plaque for acute coronary events compared to those with silent rupture and thin-cap fibroatheroma: a combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(21):2209-16.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003;108(14):1664-72.
- Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic Characteristics of Atherosclerotic Coronary Disease and Implications of the Findings for the Invasive and Noninvasive Detection of Vulnerable Plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(10):1041-51.
- Niccoli G, Stefanini GG, Capodanno D, Crea F, Ambrose JA, Berg R. Are the Culprit Lesions Severely Stenotic?. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(10):1108-14.
- Tavora F, Cresswell N, Li L, Fowler D, Burke A. Frecuencia de Rupturas Agudas de Placas y Fibroateromas de Capa Fina en Locales de Estenosis Máxima. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94(2):145-151.
- Schoenhagen P, Tuzcu EN, Ellis SG. Plaque vulnerability, plaque rupture, and acute coronary syndromes. (Multi)-focal manifestation of the systemic disease process. *Circulation.* 2002;106:760-62.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):226-35.
- Kataoka Y, Wolski K, Balog C, Uno K, Puri R, Tuzcu EM, et al. Progression of coronary atherosclerosis in stable patients with ultrasonic features of high-risk plaques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(9):1035-41.
- Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol.* 2002; 15(6):439-46.
- Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2316-25.
- Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapp R, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients. *Circulation.* 2004;110(18):2843-50.
- Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque? *Circulation.* 2003;107(16):2068-71.
- 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(1):5-12.
- Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1716-18.
- Libby P. Inflammation and atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868-74.
- Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes. Further evidence for the existence of the vulnerable patient. *Circulation.* 2004; 110(14):1926-32.
- Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(10):1001-09.
- Mauriello A1, Sangiorgi G, Frattoni 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(10):1585-93.
- Muller JE, Tofer GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79(4):733-43.
- Fujii K, Kobayashi Y, Mintz GS, Takebayashi H, Dangas G, Moussa I, et al. Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques: a comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 108(20):2473-78.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 1997; 336(18):1276-82.
- Kochk MM, Herman AG. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res.* 2000;45(3):736-46.
- Schaar JA, Korte CL, Mastik F, Strijder C, Pasterkamp G, Boersma E, et al. Characterizing vulnerable plaques features with intravascular elastography. *Circulation.* 2003; 108(21):2636-41.
- Shindo J, Ishibashi T, Kijima M, Nakazato K, Nagata K, Yokoyama K, et al. Increased plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein(a) in coronary atherectomy specimens in acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis.* 2001; 12(7):573-9.
- Hong MK, Mintz GS, Lee CW, 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(8):928-33.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid: a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331(7):417-24.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European Concerted Action on Thrombosis and Disability Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997; 349(9050):462-6.
- Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory



- versus practice. *Circulation*. 1999;100(11):1148-50.
37. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999; 99(7):855-60.
  38. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005; 111(3):363-8.
  39. Hoffmann U, Brady TJ, Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease. *Circulation*. 2003(8):108:e50-3.
  40. Jensen LO, Thayssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghfelt T. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2004; 110(3):265-70.
  41. Uemura S, Ishigami K, Soeda T, Okayama S, Sung JH, Nakagawa H, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atherosclerotic plaques. *Eur Heart J*. 2012; 33(1):78-85.
  42. Lima JA, Desai MY, Steen H, Warren WP, Gautam S, Lai S. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*. 2004; 110(16):2336-41.
  43. Moreno PR, Lodder RA, Purushothaman KR, Charash WE, O'Connor WN, Muller JE. Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy. *Circulation*. 2002; 105(8):923-7.
  44. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, et al. Ethnic differences in coronary calcification. The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2005;111(10):1313-20.
  45. Sousa JE, Costa MA, Tuzcu EN, Yadav JS, Ellis S. New frontiers in interventional cardiology. *Circulation*. 2005;111(5):671-81.
  46. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
  47. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000; 343(13):915-22.
  48. Schoenhagen P, Ziada K, Kapadia SR, Crowe T, Nissen S, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000;101(6):598-603.
  49. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Stratos C, Vavuranakis M, Kallikazaros I, et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1277-83.
  50. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANDOMIZED study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) Trial. *Circulation*. 2002;106(7):798-803.
  51. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in the colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005; 352(11):1092-1102.
  52. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation*. 2002; 105(16):2000-4.
  53. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Tu JV, Eisenberg MJ, Humphries K, et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ*. 2005;172(9):1187-94.
  54. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002; 106(14):1893-900.
  55. Sarmiento RA, Blanco F, Parisi C, Fandiño S, Gigena G, Blanco R, et al. Actividad inflamatoria en múltiples placas ateroscleróticas en pacientes fallecidos por infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol*. 2009;77(2):81-7.
  56. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350(15):1495-504.
  57. Nilsson J, Hansson GK, Shah PK. Immunomodulation of atherosclerosis: implications for vaccine development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(1):1828.
  58. Binder CJ, Hökkö S, Dewan A, Chang MK, Kieu EP, Goodyear CS, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med*. 2003;9(6):736-43.
  59. Zago AC, Wainstein M, Ribeiro JP, Campos M, Raudales JC, Uchoa DM, et al. Termografia, aterectomia e histologia. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2004; 12(3): 158-159.
  60. Hotchi J, Hoshiga M, Takeda Y, Yuki T, Fujisaka T, Ishihara T, et al. Plaque-stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor and/or angiotensin receptor blocker in a rabbit plaque model. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 2

**ABSTRACT.** Atherosclerotic plaque rupture is responsible for two-thirds of acute coronary syndromes (ACS) and sudden cardiac death. Thin-cap fibroatheroma (TCFA), which is characterized by the presence of a large lipid pool with overlying thin fibrous cap measuring <65 µm, is recognized as a precursor lesion of plaque rupture. Coronary artery disease (CAD) is responsible for 38% of all deaths in U.S.A and is the leading cause of death in men under age 65 in Europe. The CAD progression includes chronic and stable coronary syndromes (SA), acute coronary syndromes (UA/AMI), congestive heart failure, sudden death from cardiovascular nature and silent ischemia. The more obvious characteristics that help us to distinguish among patients with acute coronary syndromes from those with stable CAD are: 1) complex coronary stenosis; 2) fissured coronary plaques; 3) acute thrombosis; and 4) plaque inflammation. Shift from asymptomatic and stable lesion to fissured and unstable plaque involve many complex mechanisms. The authors' aim is to review, in a critical way, the newest literature about vulnerable atherosclerotic coronary plaque mechanisms of development and rupture. We also will review the vulnerable patient concept, their diagnostics tools (currents or experimental) and perspectives of treatment options.

**Keywords:** vulnerable plaque, acute coronary syndromes, diagnostic methods, acute myocardial infarction.