



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

Don *Francisco Picó Aracil*, Jefe de Sección de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital General Universitario Santa María del Rosell de Cartagena, Murcia,

AUTORIZA:

la presentación de la Tesis Doctoral titulada “*CARACTERIZACIÓN DE LA PLACA ATEROMATOSA CORONARIA MEDIANTE RECONSTRUCCIÓN HISTOLÓGICA VIRTUAL OBTENIDA POR ULTRASONOGRAFÍA*”, realizada por Don José Domingo Cascón Pérez, bajo mi dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

En Murcia, a 23 Noviembre de 2010

Don Daniel Toranzo Marínez, Catedrático de Universidad del Departamento de Anatomía e Histología Humana de la Universidad de Salamanca,

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “*CARACTERIZACIÓN DE LA PLACA ATEROMATOSA CORONARIA MEDIANTE RECONSTRUCCIÓN HISTOLÓGICA VIRTUAL OBTENIDA POR ULTRASONOGRAFÍA*”, realizada por Don José Domingo Cascón Pérez, bajo mi tutoría, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

En Salamanca Diciembre de 2010



**CARACTERIZACIÓN DE LA PLACA
ATEROMATOSA CORONARIA
MEDIANTE RECONSTRUCCIÓN
HISTOLÓGICA VIRTUAL OBTENIDA
POR ULTRASONOGRAFÍA.
En busca de la “*placa vulnerable*”.**

MEMORIA PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR EN
MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA *UNIVERSIDAD DE SALAMANCA*.

José Domingo Cascón Pérez,
Licenciado en Medicina y Cirugía.
Especialista en Cardiología.
Superespecialista en Cardiología Intervencionista.

Salamanca 2010.

DIRECTOR:

Dr. Don Francisco Venancio Picó Aracil.

Jefe de Sección de la Unidad de Hemodinámica y
Cardiología Intervencionista.

Hospital General Universitario Santa María del Rosell.
Cartagena. Murcia.

TUTOR:

Dr. Don Daniel Toranzo Martínez.

Catedrático del Departamento de Anatomía e Histología
Humanas.

Universidad de Salamanca.

Para:

-el Dr. *Cándido Martín Luengo*, por cortarme las alas.

-el Dr. *García de Burgos*, por regalarme otras más grandes.

-el Dr. *Picó*, por enseñarme a volar.

Y por supuesto **nunca para** *Susana*;

ella vuela muy por encima de todo esto.

AGRADECIMIENTOS.

- Al Amo del Mesón, por enseñarme desde muy pequeño, que todo esto vale sólo "*tres puntos.*"
 - A la Tóbula del Ocho, la mejor de las tres.
 - Al Dr. F. Efrén Pastor. Él como nadie habría disfrutado de este trabajo. Quizá todo empezó por darle una alegría
 - Al Dr. Rodríguez Ballester, mi único amigo cardiólogo. Cuando pierdo la confianza en los integrantes del gremio, pienso en él y recuerdo que al menos uno, supo seguir la escondida senda por la que han ido los pocos cardiólogos sabios que en el mundo han sido. Lo tengo siempre de ejemplo.
 - Al equipo de enfermería de la Unidad de Hemodinámica del Hospital Rosell: Elena García Teruel, Antonio Clemente, Alfonso Velasco, Ascensión Sánchez, Paqui Fenoll y Dori Yuste. La Unidad funciona como funciona en gran parte gracias a ellos.
 - Al Dr. García Belenguer. ¡Para que se cure pronto!
 - Al Dr. Gómez Bueno, porque aunque se pasó al lado oscuro, y fue incapaz de asimilar nada, supo convertir el infierno de Oviedo en un paraíso. ¡Siempre nos quedará ...Vetusta!
-

- A Oscar y Serrano, por estar ahí, desde el principio de los tiempos.

- A Arturo, porque aunque no supo anteponer la amistad al trabajo, hay momentos que valen por toda una vida. Navidad del 92 fue uno de ellos. Y sigue siendo mi mejor amigo.

- A Juan Pedro, Juan Carlos, Jesús, Karine, Mariaje.

- Al Dr. José María de la Torre, por su generosa ayuda.

- Al Dr. Consuegra. Eminente Estadístico y Revisor a la vez que Cardiólogo.

- A la Doctora Carmen Ruiz Abellón.

- A mis buenos amigos murcianos Manuela e Ignacio, Manuela y Carlos, Carmen y Paco, Pablo y Paula, Pedro y Raquel, Gerardo y María José.

- A Miguel Ortuño.

- Al Choticas y la Buldonita, por cambiarnos la vida.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

BMW: Balance Middel Weight.

CA: Calcio.

CCR-2: receptor de quimiocinas.

CD: Coronaria Derecha.

CMLV: células musculares lisas vasculares.

CN: Núcleo Necrótico.

CX: Circunfleja.

DA: Descendente Anterior.

DL: Dislipemia.

DM: Diabetes Mellitus.

DP: Descendente Posterior.

ECG: ElectroCardioGram.

FF: Fibrótico.

FG: Fibrograso.

FGF-2: factor 2 de crecimiento de fibroblastos.

FT: factor tisular.

FvW: factor von Willebrand.

GM-CSF: factor estimulador de formación de colonias de granulocitos-macrófagos.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

HTA: Hipertensión Arterial.

HV-IVUS: Histology Virtual Intra Vascular Ultrasound.

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

ICAM: moléculas de adhesión intercelular.

IDL: lipoproteínas de densidad intermedia.

IFN γ : interferón gamma.

IgM: inmunoglobulina M.

IL: interleucina.

IVUS: Intra Vascular Ultrasound.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

LEE: Lámina Elástica Externa.

LPS: lipopolisacáridos.

MCP-1: proteína 1 quimiotáctica de macrófagos.

M-CSF: factor estimulante de la formación de colonias de macrófagos.

MGz: Megahertzios.

MMP: metaloproteinasas.

MSA: Minimum Stent Area.

NO: óxido nítrico.

NS: No significativo.

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica.

OR: Odds Ratio.

PAI-1: inhibidor-1 del activador del plasminógeno.

PDGF: factor de crecimiento plaquetar.

PECAM: molécula de adhesión de plaquetas y células endoteliales.

PGI₂: prostaciclina.

PL: Posterolateral.

QCA: quantitative coronary angiography.

ROS: moléculas con radicales oxidantes.

r.p.m.: revoluciones por minuto.

RS: receptores scavenger.

SCA: Síndrome Coronario Agudo.

SCACEST: Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del segmento ST.

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del segmento ST.

TCFA: Thin Cap Fribro Atheroma.

TCI: Tronco de Coronaria Izquierda.

TGF B: factor transformador del crecimiento B.

Th1: linfocitos T helper de tipo 1 (proinflamatorio).

Th2: linfocitos T helper de tipo 2 (antiinflamatorios).

TIMP: inhibidores tisulares de las metaloproteinasas.

TLR: receptores toll-like.

TNFa: factor de necrosis tumoral alfa.

TNF-B: factor de necrosis tumoral beta.

tPA: activador del plasminógeno tisular.

TxA2: tromboxano A2.

VCAM: molecula de adhesión a células vasculares.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

ÍNDICE

-DEDICATORIA	
-AGRADECIMIENTOS	
-ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	
-ÍNDICE	
-INTRODUCCIÓN	1
-CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	4
- ANATOMÍA CORONARIA.....	6
- HISTOLOGÍA CORONARIA.....	14
- FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTEROSCLEROSIS.....	16
DE LA PARED NORMAL A LA PARED INFLAMADA.....	19
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.....	22
DESARROLLO DE LAS PLACAS ATROSCLERÓTICA.....	25
PAPEL DE LA ADVENTICIA.....	31
INMUNIDAD ADAPTATIVA.....	34
DE LA INFLAMACIÓN A LA TROMBOSIS.....	39
ACTIVACIÓN PLAQUETARIA.....	44
ACTIVACION DE LA COAGULACIÓN.....	47
RESUMEN.....	51
-PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ECOGRAFÍA INTRACORONARIA.....	53
-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
-OBJETIVOS PRINCIPALES.....	67
-OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	68
-MATERIAL Y MÉTODOS	69

-RESULTADOS	95
-ANÁLISIS DE LOS DATOS DE LA RETIRADA AUTOMÁTICA	
DE LA SONDA IVUS ELECTRÓNICA.....	98
-ANÁLISIS DE LOS COMPONENTES TISULARES	
Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	100
-ANÁLISIS DE LAS PLACAS INESTABLES.....	116
-ANÁLISIS DE LOS FIBROATEROMAS DE CÁPSULA FINA. (T.C.F.A.).....	128
-CAPTURA DE UNA PLACA VULNERABLE.....	143
-ANÁLISIS DE NODULOS CALCIFICADOS.....	147
-ANÁLISIS DE LA EXPANSIÓN.....	149
-ANÁLISIS DEL SEGUIMIENTO.....	157
-DISCUSIÓN	159
-LIMITACIONES	179
-TAMAÑO MUESTRAL.....	182
-FALTA DE CARACTERIZACIÓN DEL MATERIAL	
TROMBÓTICO POR PARTE DEL IVUS-HV.....	183
-SOMBRA ACÚSTICA DEL CALCIO.....	191
-CARACTERIZACIÓN ERRÓNEA DEL METAL	
COMO SI FUERA TEJIDO CALCIFICADO.....	193
-TENDENCIA ERRÓNEA A CODIFICAR ZONAS	
EN ROJO ALREDEDOR DE ZONAS CODIFICADAS EN BLANCO.....	194
-RESOLUCION DEL IVUS DE 150 MICRAS.....	196
-DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE BORDES.....	197
-VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR.....	200
-CONCLUSIONES	203
- SUMMARY IN ENGLISH	209
-ABSTRACTs EXISTENTES PUBLICADOS SOBRE	
HISTOLOGÍA VIRTUAL	243
-BIBLIOGRAFÍA	275

INTRODUCCIÓN.

- 1) CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.**
- 2) ANATOMÍA CORONARIA.**
- 3) HISTOLOGÍA CORONARIA.**
- 4) FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTEROSCLEROSIS.**
- 5) PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ECOGRAFÍA
INTRACORONARIA.**

1) **CARDIOPATIA ISQUÉMICA.**

Las enfermedades cardiovasculares son, en la actualidad, la principal causa de muerte en los países industrializados y se espera que también lo sean en los países en vías de desarrollo en el año 2020. Entre ellas, la cardiopatía isquémica es la manifestación más prevalente y tiene una alta morbimortalidad.

Se caracteriza por déficit de riego sanguíneo del músculo cardíaco, que le llega a través de las arterias coronarias. La entidad más frecuente causante de éste déficit de riego es la **aterosclerosis** coronaria. Le siguen el embolismo coronario, que puede aparecer en pacientes portadores de prótesis valvulares, la disección espontánea, la estenosis de los orificios coronarios de la aortitis luética, o de las calcificaciones valvulares aórticas, la arteritis coronaria, el origen anómalo de las coronarias como el nacimiento de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar, el espasmo coronario, que en la mayoría de los casos (80%) se asocia a lesión orgánica, alteraciones de la microcirculación, reducción del transporte de oxígeno por la sangre, aumento de las demandas de oxígeno por taquicardia o por hipertrofia ventricular grave como en la hipertensión arterial o en la estenosis aórtica, traumatismos torácicos, complicaciones del cateterismo cardíaco, etc.

Las presentaciones clínicas de la Cardiopatía isquémica incluyen la isquemia asintomática, la angina de pecho estable, la angina inestable, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita.

La **aterosclerosis** es una enfermedad generalizada que se caracteriza por la formación de ateromas en la pared de las arterias de tamaño grande o intermedio. En el desarrollo de las placas de ateroma contribuyen los siguientes procesos: proliferación de las células musculares lisas, formación y acumulación de colágeno, fibras elásticas y en general tejido fibroso y depósito intracelular y extracelular de lípidos. Las lesiones

ateroscleróticas, compuestas principalmente de un centro rico en lípidos y una cubierta fibrosa, se dan prácticamente en todas las arterias importantes. Los estudios necrópsicos y realizados mediante ecografía intravascular han confirmado la presencia de lesiones ateroscleróticas coronarias en la mayoría de las personas asintomáticas mayores de 20-30 años. No se conoce completamente por qué algunas placas se rompen y otras no, aunque las placas propensas a la ruptura parecen compartir ciertas características. La presencia de centros lipídicos grandes excéntricos y un porcentaje elevado de macrófagos inflamatorios son observaciones frecuentes en las placas fisuradas o rotas. Recientemente se ha reconocido que el papel de las células y de los mediadores inflamatorios en la degradación y el debilitamiento de la cubierta fibrosa protectora es un componente fundamental de la patogenia de los Síndromes Coronarios Agudos (SCA). La mayoría de las lesiones se rompen en la zona de mayor tensión mecánica (los codos, donde la cubierta fibrosa es adyacente a la íntima sana), que con frecuencia también es el lugar de mayor actividad inflamatoria. Se cree que ni el tamaño de la placa ni el grado de obstrucción de la luz provocado por aquella se correlacionan con el riesgo de rotura. De hecho, la teoría más aceptada, es la de que casi los dos tercios de las placas que posteriormente se rompen tienen estenosis inferiores al 50%.

2) **ANATOMÍA CORONARIA.**

El músculo cardíaco, en actividad permanente necesita un aporte continuo de oxígeno y nutrientes. Este se realiza a través de las **arterias coronarias**, que emergen de la Aorta en los senos coronarios derecho e izquierdo, dando origen a dos troncos principales, **Arteria Coronaria Izquierda** y **Arteria Coronaria Derecha**, que se ramifican por todo el corazón constituyendo el árbol coronario.

La Coronaria Izquierda irriga a la cara anterior, septum anterior y pared lateral del ventrículo izquierdo. La pared diafragmática y el septum posterior se irrigan a través de la arteria Descendente Posterior, que puede ser rama de la Coronaria Derecha ("dominancia derecha") o de la Circunfleja ("dominancia izquierda").

La obstrucción de alguna de ellas, produce un sufrimiento en el territorio al que irriga (isquemia), pudiendo llegar a la muerte celular (infarto).

El trayecto de las arterias coronarias principales es **epicárdico**, o sea por la superficie externa del corazón, siguiendo los surcos que separan sus cavidades, **surcos interauriculares, interventriculares y aurículoventriculares**. Luego sus ramas penetran el miocardio, irrigando el mismo y terminan en múltiples ramificaciones en el endocardio.

1- Arteria Coronaria Izquierda.

Nace en un orificio único, en el seno coronario izquierdo. El tronco de la coronaria izquierda (TCI), es corto y grueso sin dar ninguna rama importante, se bifurca en dos ramas principales: la **Arteria Descendente Anterior (DA)** y la **Arteria Circunfleja.(CX)**

Arteria Descendente Anterior Izquierda.

Parece ser la continuación directa del tronco de la coronaria izquierda. Emite ramas en dos direcciones: las que se distribuyen por la pared libre del ventrículo izquierdo llamadas diagonales y las que penetran en el septum interventricular o septales. El segmento comprendido entre el TCI y la primera septal se denomina DA proximal. El que va de la primera a la segunda septal, DA media, y de allí en adelante, DA distal.

Llega a la punta del corazón, la rodea y asciende entre dos y cinco centímetros, por el surco interventricular posterior.

Arteria Circunfleja.

Nace del tronco de la Coronaria Izquierda, formando habitualmente un ángulo de 90 grados. Asciende por el surco aurículoventricular izquierdo y se dirige hacia el borde externo del ventrículo izquierdo y baja por este, hasta la punta del corazón.

Durante su paso por el borde izquierdo, da origen a ramas importantes que se extienden por la cara posterior e inferior del corazón, llamadas obtusas marginales. Emite también dos ramas auriculares que se distribuyen por toda la aurícula izquierda.

2- Arteria Coronaria Derecha.

La arteria coronaria derecha es, de las tres arterias coronarias principales, la que irriga una porción más pequeña del ventrículo izquierdo. En general, el territorio irrigado de ventrículo izquierdo corresponde a parte de tabique interventricular junto con los dos tercios basales de la cara diafragmática del ventrículo izquierdo. En referencia al ventrículo derecho, la principal arteria responsable de su irrigación es la coronaria derecha, si bien $\frac{1}{4}$

de la masa muscular derecha está irrigada a partir de arterias izquierdas, principalmente al arteria interventricular anterior.

Se origina en el seno coronario derecho y su **ostium** tiene un diámetro de dos a tres mm. Se curva hacia la derecha y transcurre por el surco aurículoventricular derecho hasta llegar a las cercanías de la “*Cruz del Corazón*”.

La *Cruz del Corazón* es la zona donde **se cruzan el surco aurículoventricular** con el surco **interventricular posterior**. En este punto la arteria coronaria derecha se divide en dos ramas terminales:

-**Arteria Descendente Posterior (DP)**, que sigue por el surco interventricular posterior, irriga la pared posterior e inferior del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo. Emite la Arteria del Nódulo A-V, y se anastomosa con ramas terminales de la Descendente Anterior. No suele llegar al ápex cordis, sino que termina entre el tercio medio y tercio inferior del surco. Sin embargo en ocasiones puede llegar al ápex cordis, rodearlo y situarse en el surco interventricular anterior. Proporciona ramas colaterales, que pueden dividirse en dos tipos: arterias ventriculares y arterias septales posteriores. La arteria DP proporciona diversas ramas ventriculares derechas, y en ocasiones izquierdas, que contribuyen a la irrigación arterial de la pared posterior del ventrículo derecho y, en ocasiones, del izquierdo. Se trata de ramas pequeñas que, habitualmente, adoptan, tras su origen, la disposición intramiocárdica.

Las arterias perforantes o septales posteriores se encuentran en menor número que las arterias septales anteriores, y van disminuyendo de longitud y calibre al ir acercándose al ápex cordis. Aunque tradicionalmente se consideran como ramas más cortas y más delgadas que sus homónimas anteriores, en ocasiones pueden presentar unas dimensiones

parecidas. Penetran en el tabique formando un ángulo agudo, aunque algo más abierto que las septales anteriores.

En el tabique interventricular se establecen anastomosis entre las arterias septales anteriores, ramas de la Descendente Anterior, y las arterias septales posteriores, constituyendo el principal grupo de conexiones anastomóticas coronarias.

-**Arteria Aurículoventricular o Posterolateral (PL)** que irriga la cara posterior y diafragmática del ventrículo izquierdo.

En todo su trayecto la arteria coronaria derecha emite varias ramas importantes:

a.- **Arteria del Cono**, en la mitad de los casos se origina en la coronaria derecha y en la otra mitad nace directamente del seno coronario derecho, pareciendo una tercera arteria coronaria. Es de escaso calibre, rodea el trato de salida del ventrículo derecho y se anastomosa con ramas de la arteria descendente anterior formando el anillo anastomótico de *VIEUSSENS*. Importante tenerla en cuenta al sondar la CD pues alguna vez el catéter puede meterse selectivamente en ella, pudiendo ocasionar al inyectar contraste, fibrilación ventricular o disección de la arteria, que puede progresar retrógradamente hacia la aorta, originando una disección aorto-coronaria retrógrada, de consecuencias graves.

b.- **Arteria del Nódulo Sinusal**, en el 60% de los seres humanos, es rama de la Coronaria Derecha y en el 40% restante, nace de la Arteria Circunfleja. Recorre la pared anterior de la aurícula derecha, alcanza la desembocadura de la Vena Cava Superior y luego ingresa en el *Surcus Terminalis*, alcanzando el nódulo Sinusal.

c.- **Arteria del Nódulo Aurículo-Ventricular**. Es la primera arteria septal posterior, que se origina habitualmente de la convexidad de la “U” formada por la arteria Coronaria

Derecha en la Crux Cordis, o bien en los primeros milímetros de la DP. Puede llegar a medir 30 mm.

Tipos de Distribución de las Arterias Coronarias

Distribución de predominio derecho o dominancia derecha.

La arteria coronaria derecha cruza horizontalmente el surco interventricular y se distribuye en la mayor parte de la cara posterior del ventrículo izquierdo. En el surco emite una rama interventricular (DP) (descendente y de menor calibre que el de la arteria que cruza el surco). La rama circunfleja desciende por la cara lateral del ventrículo izquierdo. Toda o casi toda la cara posterior del ventrículo izquierdo queda irrigada por la coronaria derecha. Es el tipo más frecuente: alrededor del 75% de los individuos.

Distribución de predominio Intermedio o dominancia balanceada.

La arteria coronaria derecha desciende por el surco interventricular, una rama corta cruza al ventrículo izquierdo. A lo largo del surco, la arteria emite ramas finas a las partes yuxtaseptales de ambos ventrículos. La rama circunfleja cruza la cara lateral del ventrículo izquierdo y se distribuye en la mayor parte de la cara posterior del ventrículo izquierdo. La mayor parte de la cara posterior del ventrículo izquierdo queda irrigada por la rama circunfleja; sólo su porción yuxtaseptal, por la coronaria derecha. Frecuencia: cerca del 15%.

Distribución de Predominio Izquierdo o dominancia izquierda.

La rama circunfleja desciende por el surco interventricular. La coronaria derecha desciende por la pared posterior del ventrículo derecho sin llegar al surco. Toda la pared posterior del ventrículo izquierdo queda irrigada por la rama circunfleja. Frecuencia: cerca del 10%.

Anomalías congénitas.

En el 1-1,5% de las personas se detectan anomalías de las arterias coronarias, la mayoría de las cuales son benignas.

La anomalía más frecuente son los orígenes separados de la DA y CX en la aorta (esto es, la ausencia de TCI, que vulgarmente se llama “cañón de escopeta”), que se da en el 0,4-1% de las personas y que de vez en cuando, está asociada a una válvula aórtica bicúspide.

También nos encontramos el nacimiento de la CX del segmento proximal de la CD.

Las anomalías clínicamente significativas comprenden el origen de una arteria coronaria en el seno coronario opuesto, la presencia de un único orificio coronario y el origen de una arteria coronaria en la arteria pulmonar.

Ilustración 1

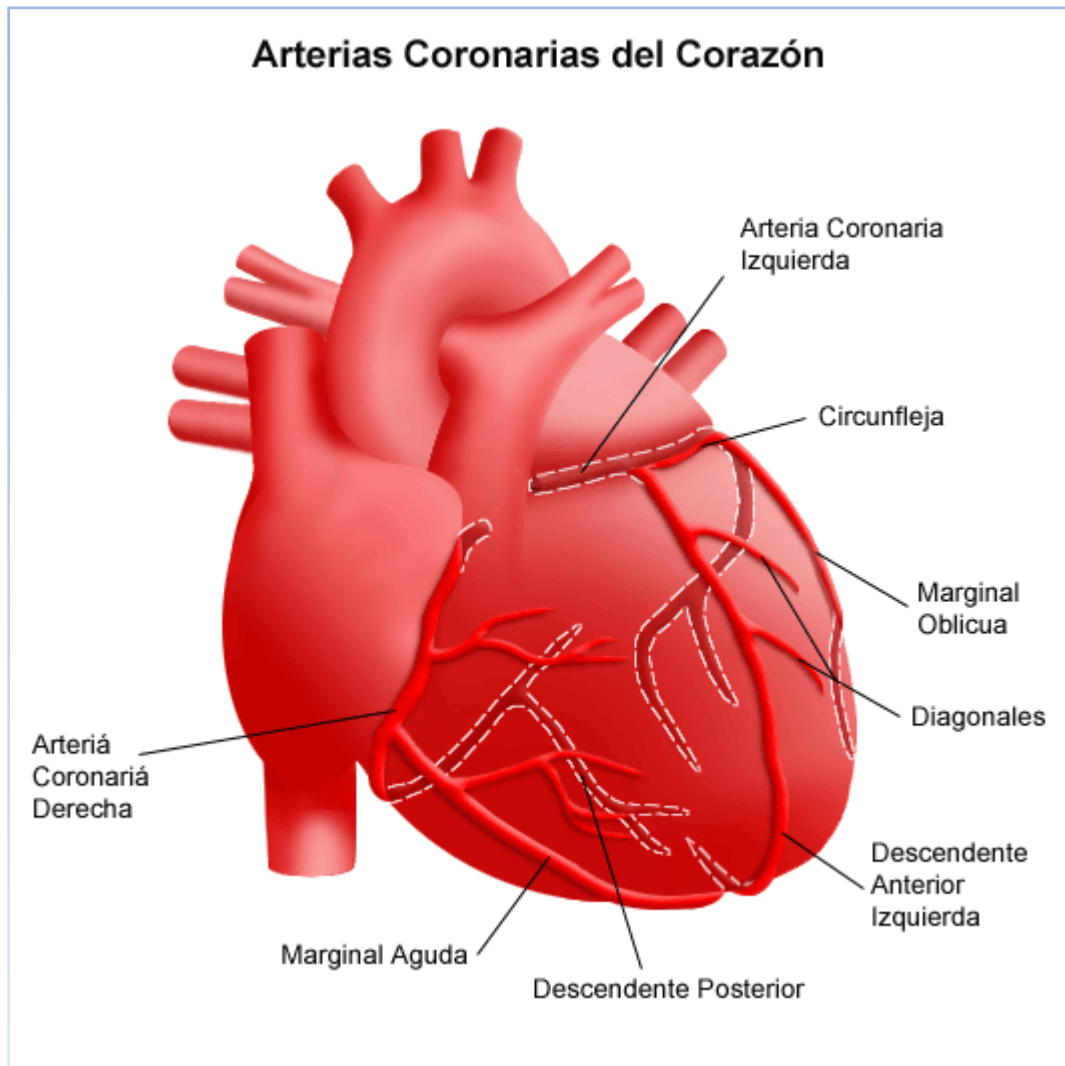


Ilustración 2

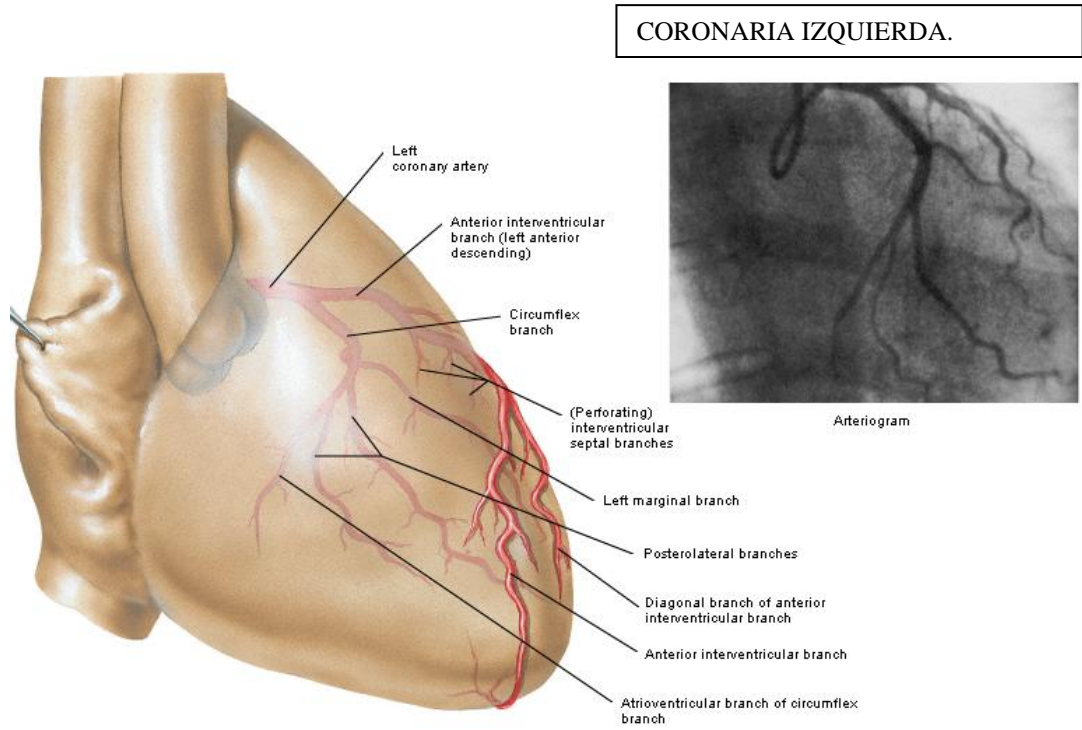
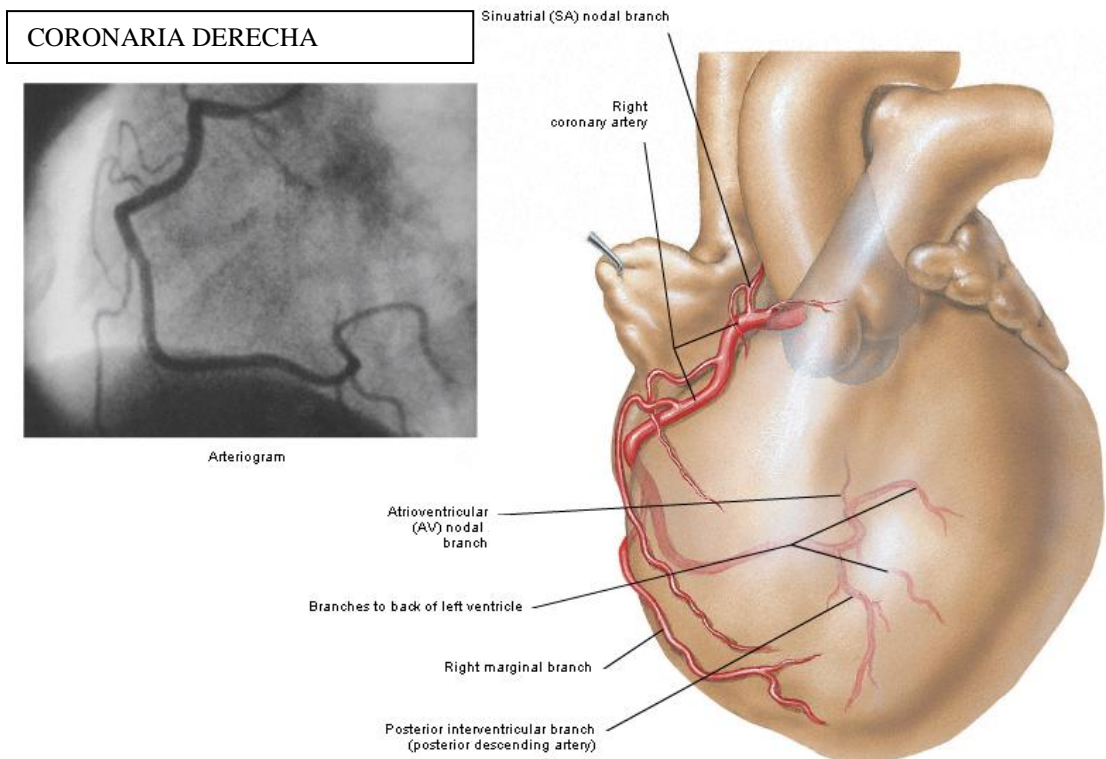


Ilustración 3



3) HISTOLOGÍA CORONARIA.

Los vasos sanguíneos arteriales, a excepción de los más finos o capilares, constan de tres capas. La más interna se denomina íntima, la más externa adventicia, y entre ambas se sitúa la capa media.

Las arterias se clasifican en tres tipos atendiendo a su calibre e histología: arterias de gran calibre o arterias elásticas, de mediano calibre o arterias musculares y de pequeño calibre o arteriolas.

Las arterias coronarias pertenecen al grupo de arterias de mediano calibre, y su composición histológica es la siguiente¹:

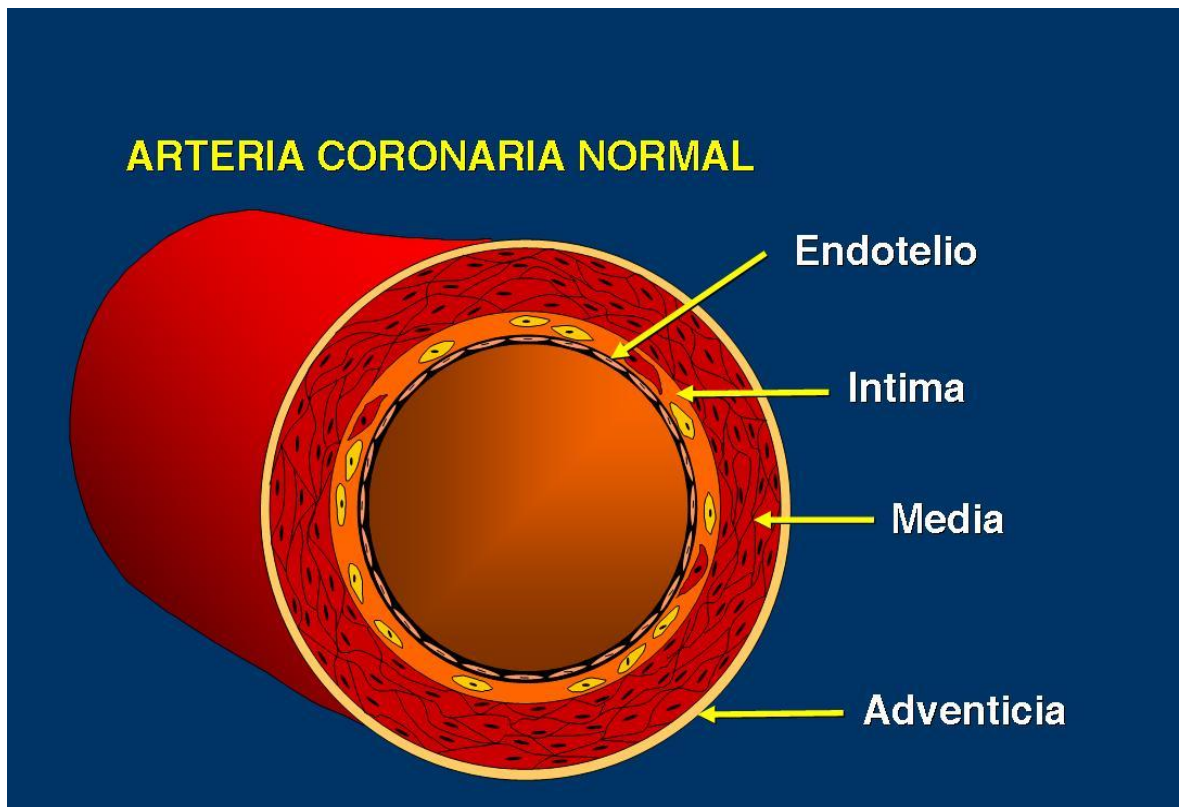
1) Capa íntima formada por un endotelio que asienta sobre escaso tejido conjuntivo.

2) Capa media formada por apretados haces de fibras musculares lisas dispuestas circunferencialmente, separadas entre sí por glicoproteínas y contactando por “gap-junctions”. Las fibras elásticas se encuentran formando acúmulos por dentro, y por fuera de estos haces musculares constituyendo la capa elástica interna, que separa la media de la íntima, y la capa elástica externa que separa la media de la adventicia.

3) Capa adventicia, gruesa, que a veces alcanza un espesor mayor que la media, está formada por fibras colágenas, fibroblastos, fascículos nerviosos e incluso sinapsis en la zona más profunda, contactando con la media. Aquí se encuentran también los “*vasa vasorum*”.

Los espesores considerados normales de las tres tunicas de un vaso coronario son: entre 0.10 y 0.20 micrones para la íntima; la media 0.20 micrones y entre 0.30 y 0.50 micrones para la adventicia.

Ilustración 4.



Capas de una arteria coronaria. Esquema y corte histológico.

4) FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS

La fisiopatología de la aterosclerosis empezó a describirse en el siglo XIX por Rokintansky (1852, teoría de la incrustación) y por Virchow (1856, teoría lipídica). Virchow propuso además denominar *endarteritis deformans* a lo que actualmente conocemos como aterosclerosis, vinculando por primera vez un papel de la inflamación en la génesis de la aterosclerosis. Desde entonces hasta ahora, los conocimientos han progresado enormemente, de forma que en las últimas décadas del siglo pasado se ha establecido de forma irrefutable la relación de causalidad clara entre los factores de riesgo clásicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo) y aterosclerosis.



Rokintansky 1852



Virchow .1856

El afán de conocer los mecanismos de dicha relación y la existencia de pacientes con cardiopatía isquémica sin ninguno de los factores mencionados espoleó la investigación.

Durante las dos últimas décadas el conocimiento de la fisiopatología ha crecido casi exponencialmente, describiéndose las particularidades de cada factor de riesgo pero también, y más importante, las características comunes entre dichos factores de riesgo y la aterogénesis. Así, se puede afirmar que la inflamación y la trombosis son los protagonistas efectores intermediarios entre los factores de riesgo y enfermedades como la cardiopatía isquémica².

La inflamación es una respuesta fisiológica del huésped a una gran variedad de lesiones tisulares caracterizada por el desplazamiento de fluidos y células desde el compartimiento vascular hacia los tejidos, en respuesta a un estímulo nocivo. Todo ello está modulado por factores quimiotácticos que se producen localmente. Paralelamente, los estímulos inflamatorios generan una reacción sistémica, generalizada, conocida como «respuesta de fase aguda». Una vez resuelto el proceso inflamatorio, la respuesta de fase aguda decrece gradualmente hasta desaparecer. El problema aparece cuando el estímulo inflamatorio es persistente o se repite continuamente porque se producirá una inflamación crónica, que puede llegar a destruir el tejido y/o producir la pérdida de la funcionalidad del órgano afectado. En el caso de la pared arterial se produce la lesión aterosclerótica, que se complica cuando la trombosis entra en escena debido a que la placa puede tener un crecimiento abrupto o ruptura.

En este momento la aterosclerosis puede dar lugar a manifestaciones clínicas aparentes, en forma de angina inestable, infarto de miocardio o incluso muerte súbita. Por esta causa se considera la aterosclerosis como una enfermedad benigna hasta que se complica con la trombosis.

Finalmente, el conocimiento de la inflamación y la trombosis como principales efectores de la aterosclerosis ha llevado a conocer nuevos factores de riesgo que ayudan a explicar la aparición de manifestaciones ateroscleróticas en pacientes sin factores de riesgo «clásicos» conocidos (Tabla 1)³ Por tanto, debemos considerar la aterosclerosis como la

cronificación de una respuesta inflamatoria fisiológica inespecífica de la pared vascular frente a una noxa que intenta restablecer la normalidad y que finalmente, deviene patológica: es un mecanismo de defensa que se sale de control y desencadena disminuciones agudas del aporte sanguíneo.

A continuación se describirá la fisiopatología de la lesión aterosclerótica desde la perspectiva endotelial, la más conocida. Posteriormente se abordaran hipótesis fisiopatológicas que se podrían considerar complementarias o incluso igual de importantes.

Tabla 1: Nuevos factores de riesgo asociados al desarrollo de aterosclerosis.

Nuevos factores de riesgo «clásicos»	
Sobrepeso	
Obesidad	
Síndrome metabólico	
Marcadores de hemostasia/trombosis	Marcadores de inflamación
Fibrinógeno	Proteína C reactiva
Antígeno del factor von Willebrand	Interleucinas (p. ej., Il-6)
Inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1)	Amiloide sérica A
Activador del plasminógeno tisular	Moléculas de adhesión vascular y celular
Factores V, VII, VIII	Ligando soluble CD40
Dímero D	Recuento leucocitario
Fibrinopéptido A	
Fragmentos 1+2 de protrombina	
Factores relacionados con las plaquetas	Factores relacionados con metabolismo de colágeno
Agregación plaquetaria	Metaloproteinasas (MP-9, PAPP-A), TIMP, mieloperoxidasa
Actividad plaquetaria	
Tamaño y volumen plaquetario	
Factores relacionados con los lípidos	Otros factores
LDL pequeña y densa	Homocisteína
Lipoproteína (a)	Fosfolipasa A(2) asociada a la lipoproteína
Lipoproteínas remanentes	Microalbuminuria
Apolipoproteínas A1 y B	Resistencia a la insulina
Subtipos de HDL	Genotipo de PAI-1
LDL oxidada	Genotipo de la enzima convertora de la angiotensina
Anticuerpos contra LDL oxidadas	Genotipo ApoE
Paroxonasa	Factores psicosociales
	Neopterina
	Adiponectina
	Leptina

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007.

a) **De la pared normal, a la pared inflamada.**

Como se ha mencionado anteriormente, los principales protagonistas de la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica y los síndromes coronarios agudos son la inflamación y la trombosis. Las dos están imbricadas, se pueden desencadenar mutuamente y tienen a su vez «disparadores» comunes. El sistema cardiovascular es el blanco principal de la acción de las citocinas inflamatorias y paradójicamente, el principal productor de estas moléculas.⁴

En la tabla 2 se mencionan diferentes moléculas de las diferentes familias de mediadores implicados en la patogénesis de la aterosclerosis, mencionando sus efectos pro y antiinflamatorios.

Tabla 2. Moléculas pro y antiinflamatorias con actividad sobre las células vasculares.

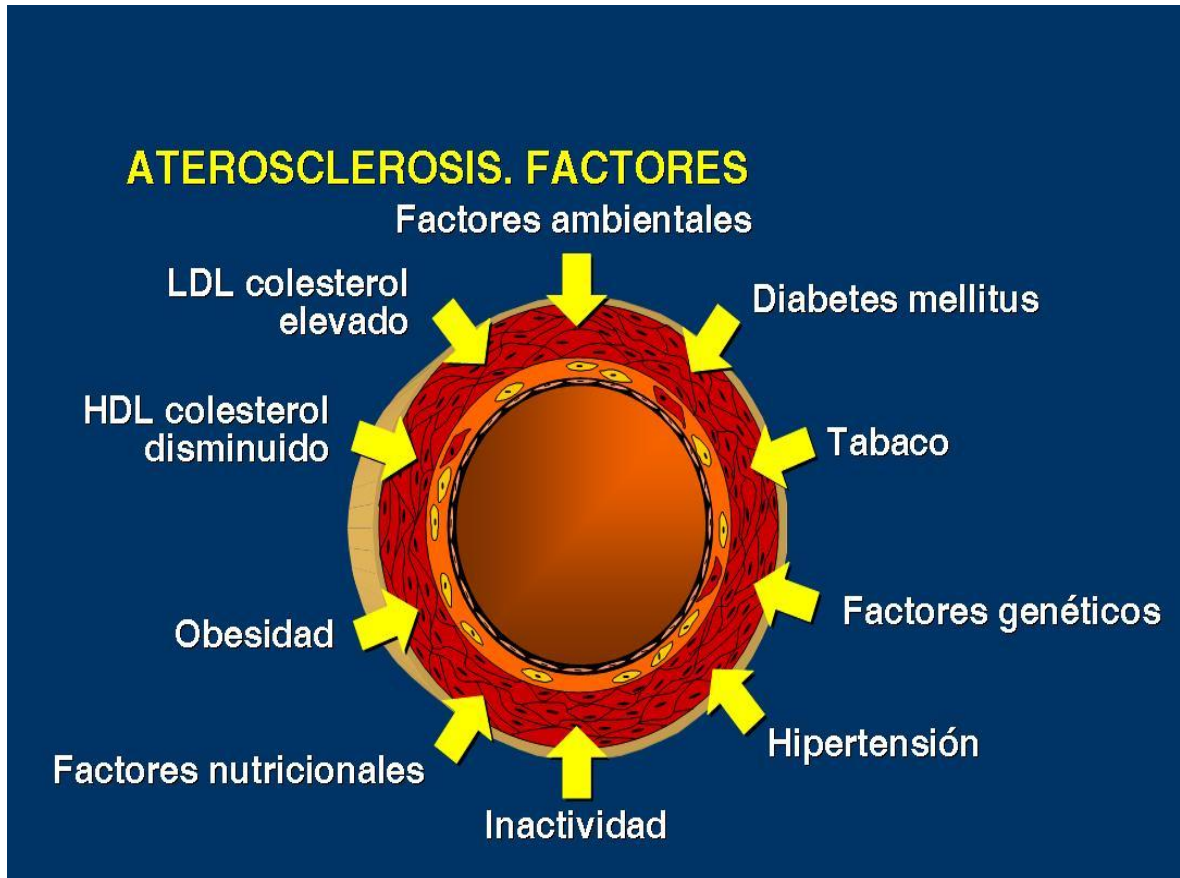
Mediadores	Agentes proinflamatorios	Agentes antiinflamatorios
Citocinas	TNF, IL-1, IL-8, IFN- γ , Oncostatina M, IL-4, IL-13	TGF- β , IL-10, IL-1ra, IL-13
Factores angiogénicos	VEGF	VEGF, angiopoyetina-1
Factores de crecimiento	PDGF	FGF-1, FGF-2
Moléculas vasoactivas	Angiotensina II, endotelina	NO
Neuropéptidos	Substancia P	
Receptores nucleares		PPAR
Genes protectores		Bcl-2, Bcl-x _L , A1, A20, inhibidor 9 de la proteinasa serpina, HO-1, ligando Fas
Fuerzas mecánicas	Estiramiento	Estrés de cizalladura
Otros	LPS, ésteres de forbol, trombina	HDL, ácidos grasos n3

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007.

La inflamación y la respuesta inmunitaria que desencadena impulsa la migración de células y de mediadores solubles desde la sangre al lugar donde existe una lesión. A su vez, las citocinas ejercen una variedad de efectos sobre la pared vascular e inducen a la respuesta inflamatoria de la célula endotelial. En general se acepta que, independientemente del factor de riesgo desencadenante (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, etc), la alteración inicial del proceso aterogénico es la disfunción endotelial (Ilustración 6). El mecanismo puede ser biofísico (fuerzas de

cizalladura incrementadas en la hipertensión arterial), bioquímico (hipercolesterolemia, productos de glicación avanzada en diabetes mellitus y en personas de edad avanzada), tóxicos químicos (tabaco) o inmunocomplejos. (Ilustración 5.)

Ilustración 5



El hecho de que la hipercolesterolemia puede inducir aterosclerosis fue sugerido por primera vez a principios de siglo en un estudio en que se alimentaban conejos con una dieta suplementada con colesterol. En la actualidad es bien conocido que niveles plasmáticos elevados de LDL son un factor de riesgo para el desarrollo prematuro de aterosclerosis y cardiopatía isquémica coronaria.

El colesterol es una molécula insoluble en soluciones acuosas. Para hacer posible su transporte en el plasma el organismo lo incorpora a moléculas compuestas por otros lípidos

y proteínas llamadas lipoproteínas. Éstas se clasifican atendiendo a su densidad en varias clases principales: lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Aproximadamente dos tercios del colesterol total son transportados por las LDL. Esta lipoproteína está formada por un núcleo de ésteres de colesterol, envuelto por una capa de fosfolípidos y proteínas donde se encuentran también moléculas de colesterol libre. Las LDL son las principales lipoproteínas transportadoras de colesterol a todos los tejidos del organismo. Las HDL son las lipoproteínas que con mayor facilidad atraviesan el endotelio y captan colesterol no esterificado y fosfolípidos de las membranas de los tejidos extrahepáticos, incluidas las arterias. De esta manera se inicia el llamado transporte reverso de colesterol, contrario al transporte de colesterol del hígado a los tejidos que realizan las VLDL y las LDL. Los niveles de HDL en plasma se relaciona inversamente con el riesgo de padecer cardiopatía isquémica. En este sentido un descenso de los niveles de HDL disminuiría su capacidad de retirar colesterol de la íntima arterial. Sin embargo, las HDL pueden ejercer otras muchas acciones como prevenir la oxidación de las LDL de la íntima, inhibir la expresión de moléculas de adhesión y proteger la pared vascular frente a diferentes formas de lesión. Además las LDL estimulan la producción de prostaglandina I₂ (PGI₂), tanto en células endoteliales como en CMLV. LA PGI₂ es un potente vasodilatador, inhibe la agregación plaquetaria y el crecimiento de las CMLV y reduce la adhesión de leucocitos y la acumulación de ésteres de colesterol en las paredes arteriales.

El flujo de LDL a través del endotelio tiene lugar de acuerdo con un gradiente de concentración. Las LDL atraviesan el endotelio por un proceso de transcitosis que no está mediado por receptor, y que se ve favorecido por los puntos de bifurcación y áreas de curvatura de las arterias, donde se producen turbulencias del flujo sanguíneo. Ciertos factores como la hipertensión y la hipercolesterolemia favorecen la penetración y la

retención de las LDL en la íntima. El depósito de LDL en la íntima de las arterias y su subsiguiente modificación parece ser una condición necesaria y suficiente para el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Al atravesar el endotelio las LDL interactúan con los proteoglicanos y glicosaminoglicanos presentes en la íntima, lo que favorece su retención y posterior oxidación. En dicha oxidación intervienen las células endoteliales, los macrófagos y las células musculares lisas (CMLV). Los macrófagos generan aniones superóxidos, que son potentes sustancias oxidativas. También el proceso de oxidación puede ser potenciado por procesos patológicos subyacentes, como la diabetes, ya que concentraciones elevadas de glucosa promueven la glicosilación y aceleran la oxidación.

La oxidación de las LDL juega un papel clave en la génesis de la placa de ateroma. En las células endoteliales del vaso induce la expresión de moléculas de adhesión que facilitan la adhesión de monocitos circulantes al endotelio y alteran la producción de óxido nítrico (NO). También promueve la diferenciación de monocitos a macrófagos e incrementa en las CMLV el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

-Disfunción endotelial.

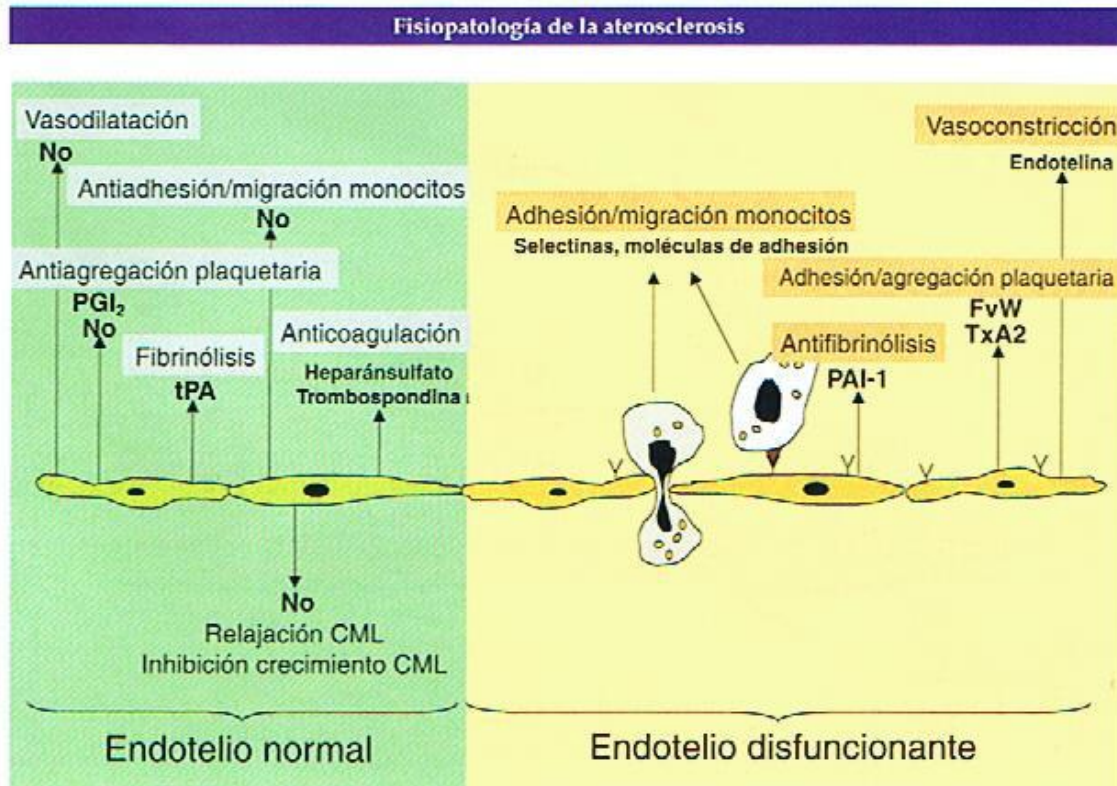
El término disfunción endotelial hace referencia a cualquier alteración de la fisiología del endotelio que produzca una descompensación de las funciones reguladoras que éste realiza. Estas funciones se ejercen a través de una estricta regulación de factores que en algunos casos operan antagónicamente. Así, el endotelio regula el tono vascular mediante la producción de moléculas vasodilatadoras como el Óxido Nítrico(NO) y la prostaciclina y de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y la angiotensina II. El endotelio posee propiedades antitrombóticas gracias a que en su cara luminal el heparán se asocia a la antitrombina III y la activa, previniendo así la activación de la trombina. El endotelio

también expresa proteínas de membrana que actúan como moléculas de adhesión para receptores específicos de monocitos y linfocitos T.

La disfunción endotelial puede producir un aumento de la permeabilidad, que facilita la acumulación de LDL en la íntima, una sobreproducción de las moléculas de adhesión y sustancias quimioatrayentes, que facilita la unión y migración de monocitos, y una perturbación del balance entre los agentes vasoactivos o entre sus funciones pro y antitrombogénicas, con el consiguiente incremento de la adhesión de plaquetas.

La disfunción endotelial inicia la expresión de diversas glicoproteínas de adhesión específicas en la superficie de la célula endotelial (Ilustración. 7 y 8). Son moléculas de la familia de las selectinas (selectina-E, selectina-P y L-selectina) y de la superfamilia de las inmunoglobulinas (moléculas de adhesión de plaquetas y células endoteliales-1 [PECAM-1], moléculas de adhesión intercelular [ICAM] y moléculas de adhesión de las células vasculares [VCAM-1]).⁵ Estas glicoproteínas de adhesión son reconocidas por las integrinas de la superficie de los monocitos y los linfocitos-T, de forma que la interacción entre ellas facilita el rodamiento y la adhesión de los leucocitos al endotelio.

Ilustración 6



Endotelio y disfunción endotelial. El endotelio sano tiene un importante papel en la homeostasis de la pared arterial. Regula las propiedades trombogénicas, inflamatorias, mitogénicas de la pared arterial y la hemostasis de la luz vascular. La molécula protagonista es el óxido nítrico (NO). El endotelio disfuncionante expone una serie de moléculas en su superficie que anclan y activan los monocitos: E-selectina, ICAM y VCAM-1. Los monocitos, que tienen en su superficie las L selectinas, reconocerán las moléculas expuestas por el endotelio, de forma que se anclan y se activan. Finalmente, a causa de la acción de PECAM-1 transmigrarán al interior de la pared vascular.

CML: célula muscular lisa; FvW: Factor von Willebrand; NO: óxido nítrico; PAI-1: Inhibidor-1 del activador del plasminogeno; PGI: Prostaciclina; tPA: activador del plasminogeno tisular; TxA2: tromboxano A2.

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007

Una vez fijados en la superficie endotelial, los monocitos y los linfocitos-T migran hacia el interior de la pared vascular a través de los espacios intercelulares. Diferentes moléculas liberadas tanto por las células endoteliales disfuncionantes como por los leucocitos adheridos modulan este proceso (interleucinas, leucotrienos, factor de

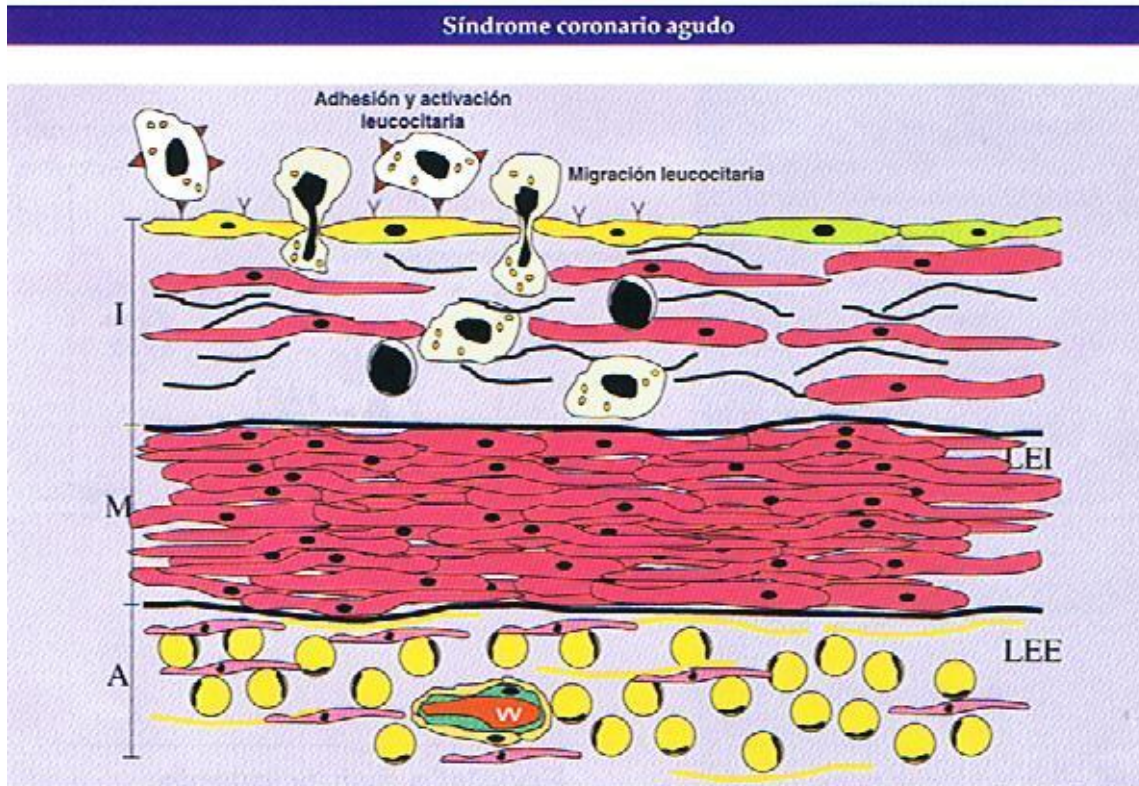
crecimiento derivado de plaquetas, proteína quimiotáctica de los monocitos-1). La proteína quimiotáctica de los monocitos-1 también atrae los linfocitos CD4+ y CD8+ y estimula la liberación monocitaria de citocinas inflamatorias como interleucina 1 y 6.

Desarrollo de las placas ateroscleróticas

Las células inflamatorias (monocitos/ linfocitos) ya han penetrado hasta el espacio subintimal y la media arterial, donde se realiza el acúmulo de lípidos. Una vez en el interior de la pared vascular, los monocitos adquieren características morfológicas de macrófagos. En presencia de lipoproteínas de baja densidad mínimamente modificadas u oxidadas, los macrófagos incrementan la expresión de receptores limpiadores (*scavengers*) como el receptor A (SRA) y el CD36, internalizando y acumulando ésteres de colesterol en gotitas citoplasmáticas. Durante este proceso los macrófagos liberan factores de crecimiento y citocinas que atraen a nuevos macrófagos y también a células musculares lisas (CMLV) hacia el lugar donde se produce la inflamación (Ilustración 9).

Las células inflamatorias de la placa aterosclerótica producen una enorme variedad de moléculas que inducen y regulan funciones vitales de las células como proliferación, quimiotaxis, elaboración de moduladores inmunológicos y acumulación de diferentes componentes de la matriz celular (Ilustración. 8).

Ilustración 7



Inicio de la lesión aterosclerótica. En esta fase inicial los factores de riesgo (como hipertensión arterial, dislipemia, tabaco o diabetes mellitus) se produce una disfunción endotelial, que condiciona un aumento de la permeabilidad de la capa endotelial. Las células endoteliales disfuncionantes expresan una serie de moléculas en su superficie que irán frenando los monocitos circulantes hasta detenerlos sobre su superficie: E-selectina, ICAM y VCAM-1. Los monocitos, tienen en su superficie las L selectinas, que reconocen dichas moléculas. Las integrinas monocitarias acabarán fijando y activando los monocitos en la superficie endotelial interactuando con las moléculas de adhesión endoteliales (ICAM, VCAM). Finalmente, a través de la acción de PECAM-1 transmigrarán al interior de la pared vascular.

A: adventicia; I: Íntima; LEE: lamina elástica externa; LEI: lamina elástica interna; M: media; VV: vasa vasorum;

Y: E-selectina; CCR-2: receptor de quimiocinas.

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007

Las citocinas aumentan la producción de radicales libres y la producción de enzimas por las células endoteliales y los macrófagos, todo lo cual contribuye a la modificación y oxidación de las partículas LDL del colesterol (LDL_{mm} y LDL_{ox} respectivamente).

Algunas partículas LDL mínimamente oxidadas pueden ser depuradas por IgM en la circulación sanguínea. Las LDL y las HDL tienen papeles destacados en la génesis de la placa aterosclerótica como ya hemos comentado (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Efectos proaterogénicos de LDL.

Efectos	Posibles mecanismos
Aumento de la adhesión monocitaria a células endoteliales	Aumento de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales
Aumento de la quimiotaxis de monocitos y linfocitos T	Inducción de la producción de MCP-1
Aumento de receptor limpiador A y CD36	Activación de AP-1 y factores de transcripción
Aumento de la formación de células espumosas	Aumento de la captación de LDLox mediante receptores limpiadores
Inducción de genes proinflamatorios	Activación de NFkB, AP-1, aumento de AMPc
Aumento de la muerte celular	Activación de apoptosis y formación de cristales de colesterol
Aumento de la trombosis	Inducción de síntesis de factor tisular, aumento de la agregación plaquetaria
Aumento de la rotura de placa	Aumento de la producción de MMP

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007

Tabla 4. Efectos antiaterogénicos de HDL.

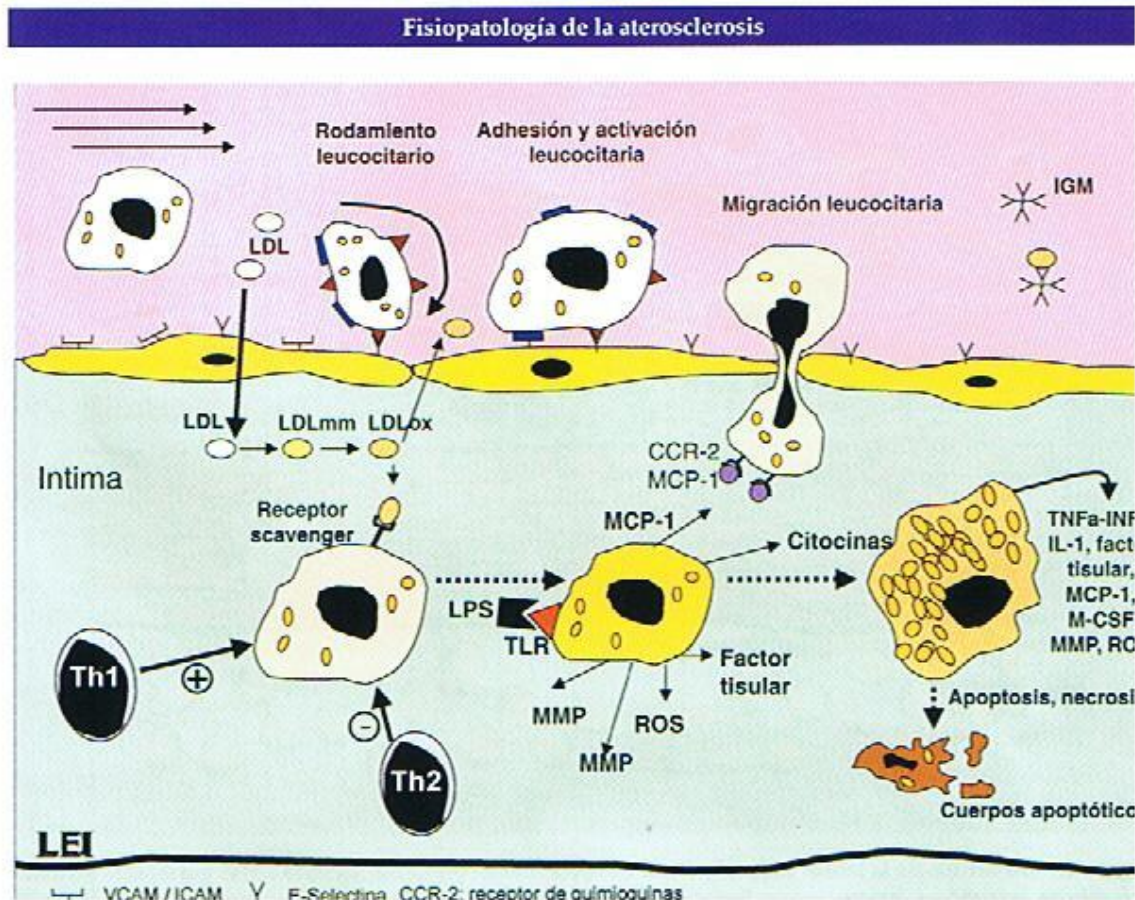
Efectos	Posibles mecanismos
Inhibición de la formación de lesión	Transporte reverso de colesterol
Disminución de la adhesión monocitaria a células endoteliales	Inhibición de moléculas de adhesión y disminución de la producción de citocinas
Disminución de la trombosis	Modulación de las propiedades endoteliales antitrombóticas y profibrinolíticas
Efectos antioxidantes	Modulación por la paroxonasa
Disminución de la muerte celular	Inhibición de apoptosis
Disminución de la proliferación celular	Inhibición de la proliferación de células musculares lisas

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007

Las LDL-ox constituyen un ligando para los receptores específicos que se expresan en los macrófagos activados por las citocinas que las fagocitan e internalizan, y con la acumulación progresiva conducen a la modulación fenotípica de los macrófagos convirtiéndolos en células espumosas (Ilustración 8).⁶ Estas células desatan una reacción antigénica de los linfocitos que inician o incrementan la respuesta inmunológica. Los macrófagos activados dentro de la placa generan citocinas proinflamatorias como las

interleucinas IL-12 e IL-18 que, a su vez, inducen la producción de interferón- γ (IFN- γ) por los linfocitos T. El IFN- γ estimula los macrófagos instalándose un mecanismo de retroalimentación positivo.

Ilustración 8



Desarrollo de la placa aterosclerótica desde la perspectiva de la inmunidad innata. (Ver en el texto).

CCR-2: receptor de quimioquinas; ICAM: molécula de adhesión intercélular; IgM: inmunoglobulina M; IL-1: interleucina 1; INF γ : interferon gamma; LDL: lipoproteína de baja densidad; LPS: lipopolisacaridos; MCP-1: proteína 1 quimiotáctica de macrófagos; M-CSF: factor estimulante de la formación de colonias de macrófagos; MMP: metaloproteinasas; ROS: moléculas con radicales oxidantes; Th1: linfocitos T helper de tipo 1 (proinflamatorios); Th2: linfocitos T helper de tipo 2 (anti-inflamatorios); TLR: receptores *toll-like*; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; VCAM: molécula de adhesión a células vasculares.

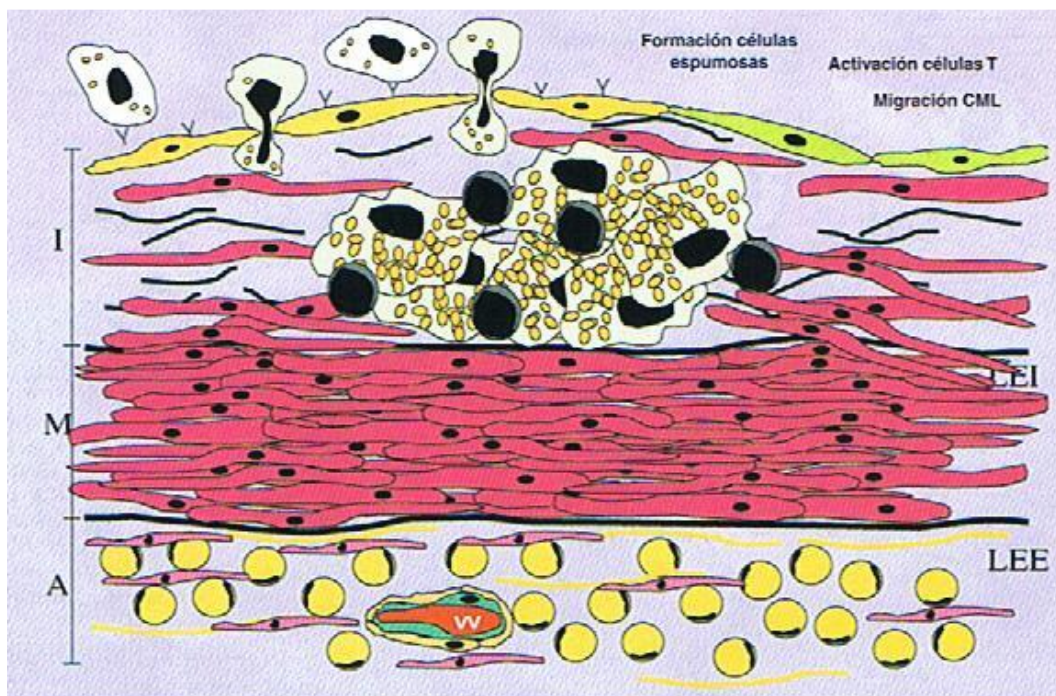
Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007

Finalmente las células espumosas sufren fenómenos de apoptosis y necrosis, liberando su contenido al interior de la placa y formando el núcleo lipídico/necrótico característico de las lesiones ateroscleróticas. Dicho núcleo constituye un importantísimo estímulo inflamatorio (Ilustración 10).

No se debe olvidar que las CMLV también captan partículas lipídicas, perdiendo su fenotipo contráctil y transformándose en células secretoras que finalmente son difíciles de diferenciar de macrófagos repletos de lípidos o células espumosas.

Todo ello desencadena mecanismos de retroalimentación negativa que intentan modular la respuesta inflamatoria para evitar su cronificación como la producción de interleucina 10 por linfocitos-T. Por tanto, el daño tisular y el grado de inflamación desarrollado en la placa aterosclerótica dependerá del balance de las influencias antagónicas entre los factores proinflamatorios y antiinflamatorios.

Ilustración 9

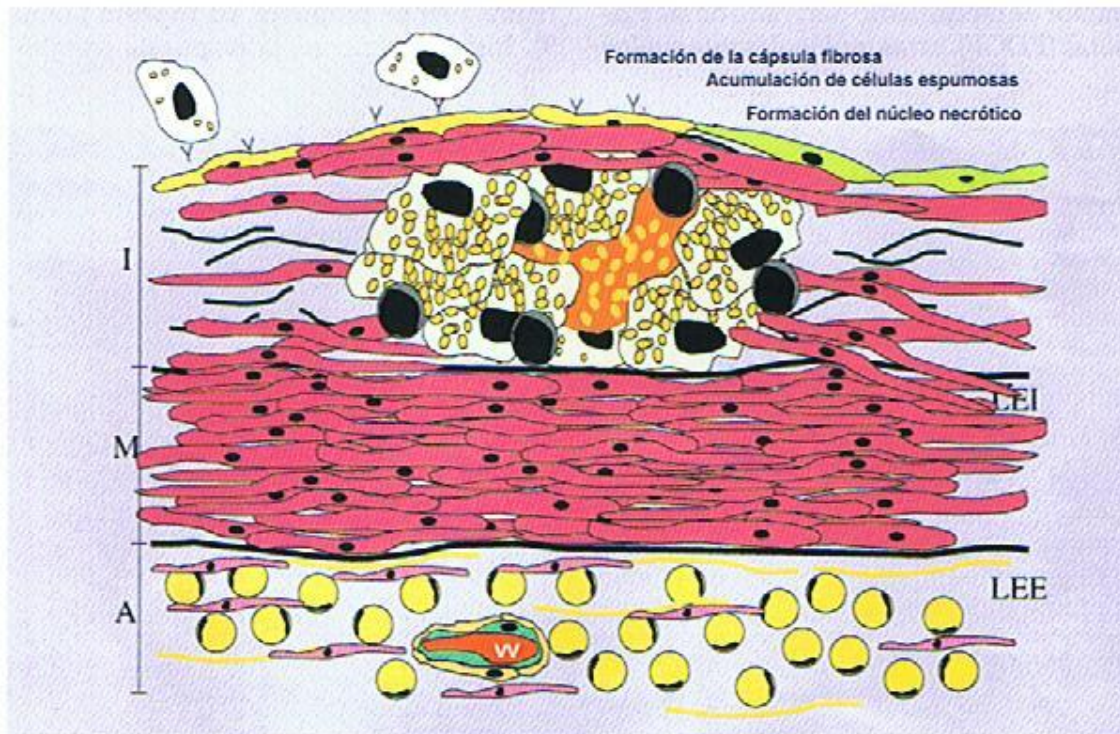


Desarrollo de la lesión aterosclerótica. La lesión inicial (también llamada estría grasa) está formada por células espumosas, macrófagos y linfocitos T. Además, al ir secretando citocinas como el factor de crecimiento plaquetar (PDGF), factor 2 de crecimiento de fibroblastos (FGF2) y factor transformador del crecimiento b (TGFb) se reclutarán también células musculares lisas, que migrarán desde la capa media. Los linfocitos se activan mediante la acción del factor de necrosis tumoral a (TNFa), la interleucina 2 (IL-2) y el factor estimulador de formación de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La formación de células espumosas está mediada por LDL oxidadas, factor estimulador de colonias de macrófagos (G-CSF) y TNFa, IL-1.

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007

A destacar que, en esta fase avanzada de la placa aterosclerótica, los linfocitos T son aproximadamente el 10-20% de la población celular de la placa⁷ y suelen situarse en las zonas donde se romperá la placa de ateroma y se desencadene la reacción trombótica.

Ilustración 10



Fase de desarrollo más avanzada. Se ha empezado a producir el núcleo necrótico y a formar la cápsula fibrosa. Dicha cápsula es una respuesta fibrosa a la lesión en un intento de reparar la lesión inflamatoria crónica. Se forma como resultado del aumento del factor B transformador del crecimiento, IL-1, factor a de necrosis tumoral y osteopontina, junto con una disminución de la degradación del tejido conectivo. Engloba una zona constituida por macrófagos, lípidos, restos celulares consecuencia de la apoptosis y necrosis: el núcleo necrótico de la placa aterosclerótica.

Papel de la Adventicia.

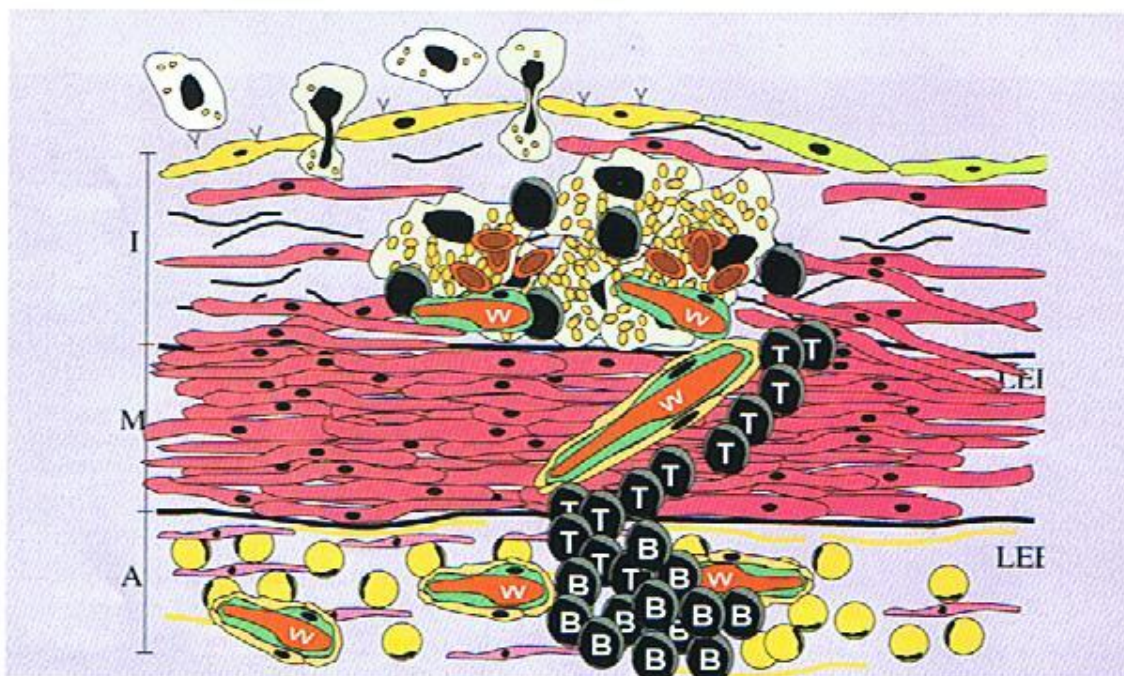
Como se ha mencionado anteriormente en la perspectiva endotelial de la fisiopatología de la aterosclerosis, las placas vulnerables tienen un núcleo lipídico y de detritus mayor que las placas estables, con una gran concentración de células espumosas. Por otro lado, su estructura está debilitada (tienen una cápsula fibrosa más delgada, con gran infiltrado inflamatorio). En observaciones anatomopatológicas se ha descrito que en las lesiones con rotura de la cápsula fibrosa el núcleo necrótico ocupa aproximadamente un 30-50% del volumen de la placa, mientras que en lesiones vulnerables similares sin rotura ocupa menos del 25%, sugiriendo que la expansión progresiva del núcleo lipídico precede a la rotura de la placa⁸.

La perspectiva adventicial ofrece hipótesis que explican dicho crecimiento. A medida que el núcleo lipídico-necrótico aumenta de volumen, se incrementa el infiltrado de células inflamatorias y empeora la hipoxia tisular, condicionantes importantes de la neovascularización.

Los pequeños vasos que se crean son permeables, permitiendo la extravasación de eritrocitos al interior de la placa que, a su vez, incrementa el volumen del núcleo lipídico-necrótico. Actualmente se considera que los eritrocitos presentes en el interior de las placas ateroscleróticas pueden constituir una fuente relevante de colesterol libre⁹, ya que la membrana eritrocitaria tiene un contenido especialmente elevado de colesterol¹⁰ (sobre todo en pacientes hipercolesterolémicos) (Ilustración 11)¹¹.

El crecimiento fásico de las placas ateroscleróticas es un hecho conocido y el hallazgo de hemorragias intraplaca es más frecuente en arterias coronarias de pacientes fallecidos por rotura de placa que en arterias con fisura de placa o placas estables que producían estenosis significativas angiográficamente.

Ilustración 11



Neovangiogénesis desde la adventicia. La acumulación de linfocitos T en la media causa su debilitamiento e induce la angiogénesis. Por el mismo mecanismo que debilita la capa media, también impide que los neovasos de la placa tengan células musculares lisas, por lo que aumenta su fragilidad y su permeabilidad. Como consecuencia, se van acumulando eritrocitos en el interior de la placa y por tanto constituyen una nueva fuente de colesterol libre y de inflamación en el interior de la placa.

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007

El análisis del contenido de hierro intraplaca se corresponde con la presencia de restos de hematíes, marcadores de hemorragias en el pasado, y es mayor en placas vulnerables que en placas estables o con núcleos lipídicos pequeños¹². Además, también se correlacionan con el grado de infiltrado macrofágico, sugiriendo que la hemorragia constituye un estímulo inflamatorio. Por tanto, la hemorragia intraplaca es una fuente de colesterol libre y un estímulo inflamatorio, factores asociados a la inestabilización de la placa.

La hemorragia intraplaca está relacionada con el aumento de la densidad de *vasa vasorum*^{13 14 15}. La íntima de una arteria coronaria normal no tiene *vasa vasorum*, mientras que la adventicia y la parte externa de la capa media tienen una red vascular¹⁶. Ya en el siglo XIX se demostró que la placa de ateroma tiene microvasos, algo que se ha comprobado¹⁷, sobre todo en un entorno hipercolesterolémico¹⁸. La mayoría de *vasa vasorum* intraplaca están endotelizados, pero pocos tienen pericitos y CML. La falta de estas células condiciona que sean vasos particularmente permeables y frágiles, favoreciendo que se produzca la hemorragia intraplaca¹⁹. El mecanismo que puede explicar la falta de pericitos y de CML probablemente tiene relación con el aumento del número de linfocitos T (productores de interferón- γ) que inhibe del crecimiento de CML y se acompaña de la pérdida de membrana basal.

El aumento de la permeabilidad de los *vasa vasorum* en la capa media e íntima se acompaña de un aumento de su fragilidad, de forma que se puede producir una rápida acumulación de membranas eritrocitarias en el interior de la placa arterial, que causa un cambio agudo en el substrato de la placa, aumentando el contenido de colesterol libre en el núcleo y ocasionando un infiltrado macrofágico excesivo.

La relevancia de los *vasa vasorum* en el proceso aterosclerótico se puede apreciar en la diferente susceptibilidad a desarrollar aterosclerosis en diferentes territorios vasculares.

Hay artículos que demuestran que la arteria mamaria interna, conocida por su menor incidencia de lesiones ateroscleróticas que las arterias coronarias, tiene una densidad significativamente menor de *vasa vasorum* que las arterias coronarias²⁰. Otra forma de determinar la importancia de los *vasa vasorum* en la fisiopatología de la aterosclerosis es el incremento de su densidad en arterias de animales hipercolesterolémicos comparado con la de animales control, que podría considerarse como una ayuda logística para aportar medios de defensa frente a una noxa repetida en el tiempo (inflamación crónica, hipercolesterolemia).

Inmunidad adaptativa.

En las secciones previas se ha descrito la fisiopatología de la aterosclerosis desde el punto de vista de la inflamación celular, la trombosis y el lugar desde donde provienen células y citocinas para el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. Sin embargo, se ha hecho poca mención a la inmunidad adaptativa, es decir, linfocitos B, células plasmáticas, inmunoglobulinas, anticuerpos, etc. que también tienen un papel descrito en la aterogénesis.

Existen evidencias contradictorias sobre la relevancia del papel de los linfocitos T y sobre todo B en la aterogénesis. Se sabe que modelos animales sin linfocitos T ni B pueden desarrollar aterosclerosis, sugiriendo que dichas células no son estrictamente necesarias^{21 22 23}, aunque dichos estudios utilizaron concentraciones de colesterol muy superiores a las que se encuentran en humanos. Por otro lado, se ha observado que los linfocitos T tienen un papel atenuador de la progresión de la aterosclerosis ya que en estudios con los linfocitos T bloqueados con anticuerpos la tasa de proliferación de las lesiones ateroscleróticas es superior²⁴.

Por otro lado, la inmunosupresión con ciclosporina ha mostrado resultados contradictorios sobre la aterosclerosis en modelos animales^{25 26 27}, aunque la propia acción proaterogénica de la ciclosporina A puede explicar en parte los resultados contradictorios.

Finalmente, modelos animales inmunodeficientes tienen una menor tasa de estrías grasas y al transferir células CD4+ se agrava la aterosclerosis²⁸. Además, el tratamiento con inmunoglobulinas puede inhibir la aterosclerosis en modelos animales^{29 30}, sugiriendo la posibilidad de un tratamiento inmune para evitar el desarrollo de aterosclerosis.

El desarrollo de aterosclerosis está influido por las respuestas inmunes innatas y las adaptativas^{31 32}. La inmunidad innata es una respuesta inflamatoria rápida pero relativamente inespecífica frente a microorganismos que también interacciona con antígenos endógenos modificados. Se basa en la detección de patrones moleculares

asociados a patógenos mediante el reconocimiento de los receptores en macrófagos y células dendríticas. Entre los receptores que identifican y que tienen un papel en la aterogénesis están los receptores *scavenger* (SR) y los receptores *Toll-like* (TLR). La inmunidad adaptativa es mucho más específica, pero también más lenta: puede tardar días o incluso semanas en movilizarse completamente. Se genera un gran número de receptores en células T y B e inmunoglobulinas que pueden reconocer nuevos antígenos. El tratamiento inmunomodulador como la inmunización y el tratamiento inmunosupresor suele dirigirse contra las respuestas inmunes adaptativas. De hecho ya se está utilizando tratamiento de inmunización pasiva en enfermedades humanas: los anticuerpos recombinantes como los anti-TNF α en la artritis reumatoide o contra la glicoproteína IIb-IIIa en síndromes coronarios agudos pueden considerarse ejemplos de inmunización pasiva en patología humana no infecciosa. La inmunización activa utiliza preparaciones antigénicas (vacunas) para inducir una respuesta inmune protectora.

Activación antigénica de las respuestas inmunes en la aterosclerosis.

Como se ha descrito anteriormente, la inflamación que desencadena el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas está causada por la acumulación de LDL en la matriz extracelular vascular. Se trata de LDL modificadas por diferentes mecanismos (degradación enzimática, agregación, oxidación), que inducen varios genes proinflamatorios. Estos genes incrementaran el reclutamiento y activación de más células inflamatorias en el interior de la pared arterial^{33 34}. De hecho, en las placas de ateroma humanas y de animales de experimentación se pueden detectar anticuerpos contra LDLox, apoyando el concepto que las respuestas contra LDLox se producen en el interior de las placas ateroscleróticas³⁵.

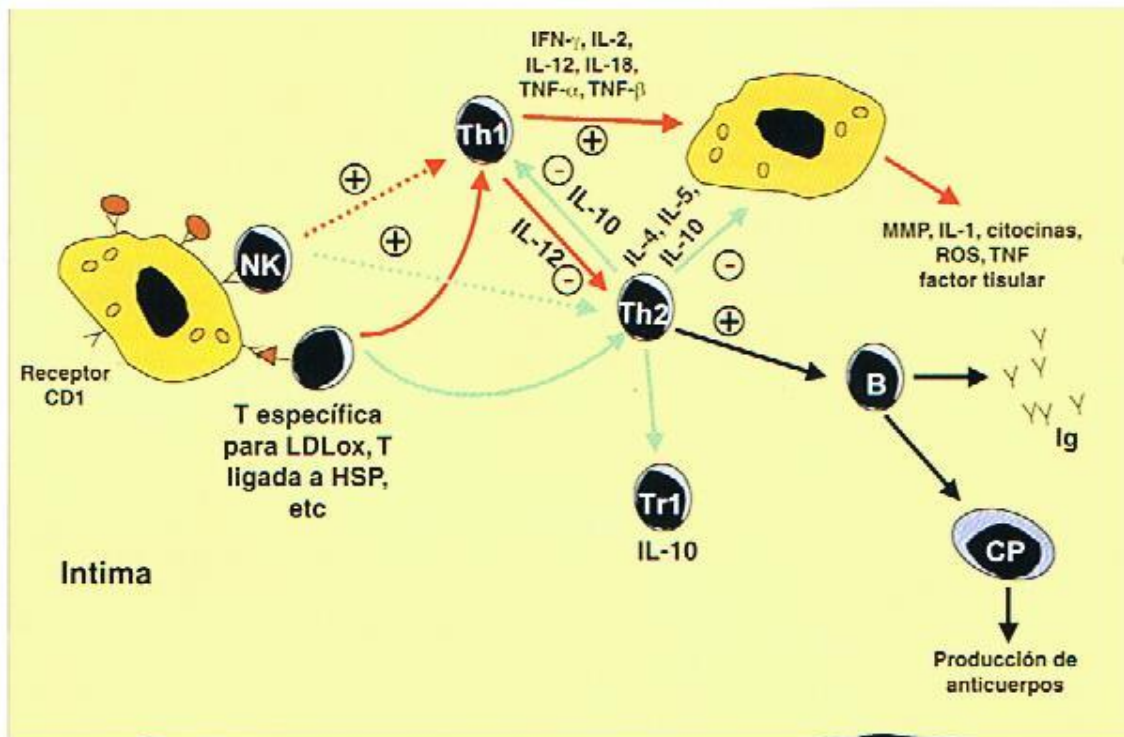
Una vez los monocitos están en el interior de la pared arterial se diferencian en macrófagos, expresando una serie de SR^{36 37}. Los SR intervienen en la extracción de

lipoproteínas modificadas, células apoptóticas y algunos microorganismos a través de la vía endocítica, que los degrada pero también puede llevar a presentar antígenos y activar la inmunidad adaptativa. Los macrófagos también expresan TLR que pueden ser activados por lipopolisacáridos, y otros antígenos microbianos, induciendo las señales intracelulares. Como consecuencia se promueve la respuesta inflamatoria y se modulan las respuestas inmunes adaptativas.

Hay estudios que han demostrado que los TLR están expresados en placas ateroscleróticas humanas y murinas y que pueden ser inducidos por LDL modificadas^{38 39}. De hecho, las LDLox son un autoantígeno importante en la respuesta inmune celular de la aterosclerosis⁴⁰, habiéndose encontrado anticuerpos anti-LDLox en pacientes⁴¹. Las LDL oxidadas son captadas por los SR. Los macrófagos las procesan, y los epítomos derivados son presentados a las proteínas de histocompatibilidad de clase II para que sean reconocidas por células T CD4+ específicas (Ilustración 12). Cuando las células T encuentran su antígeno en una molécula de histocompatibilidad de clase II se activa una respuesta inmune adaptativa, produciéndose una proliferación monoclonal de células T y un aumento de la síntesis de citocinas e inmunoglobulinas.

Existen dos subgrupos principales de células CD4+: células Th1 que secretan IFN- γ y TNF-a y células Th2 que producen IL-4, IL-5 e IL-10⁴². En general, las células Th1 promueven la activación macrofágica y la inflamación, mientras que las células Th2 median la producción de anticuerpos y las reacciones alérgicas. En las placas ateroscleróticas dominan las células Th1⁴³.

Ilustración 12



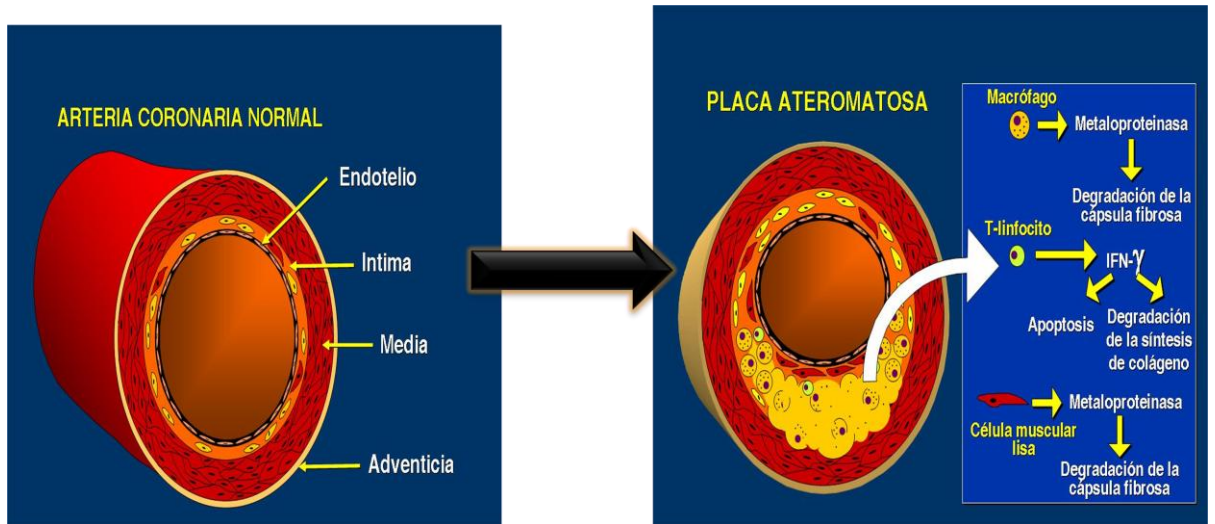
Relación entre la inmunidad innata (macrófagos) y la inmunidad adquirida (linfocitos). Los linfocitos pasan hacia la íntima de forma similar a los macrófagos, gracias a la acción de moléculas de adhesión como la molécula 1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1). Una vez en el interior de la íntima, los linfocitos T reconocen una serie de antígenos como las LDL oxidadas o proteínas de shock de calor (HSP). Una vez ligados a dichos antígenos producen citocinas que influyen en el comportamiento de las células de su alrededor: en el macrófago induce la expresión de factor tisular/ metaloproteinasas de matriz (MMP) y citocinas proinflamatorias. Como ocurre en otros tejidos, en la placa de ateroma las células T helper pueden agruparse en un grupo que sintetiza citocinas proinflamatorias (células TH1) y aquellas que sintetizan citocinas antiinflamatorias (células TH2). En el ateroma suelen predominar las células Th1. Las líneas verdes denotan mecanismos antiinflamatorios, mientras que las rojas denotan mecanismos proinflamatorios.

Ig: inmunoglobulinas; IFN- γ : interferon gamma; IL: interleucina; LEI: lamina elástica íntima; MMP: metaloproteinasas; ROS: radicales oxidantes; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; TNF- β : factor de necrosis tumoral beta.

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007

Por tanto, la inmunidad adaptativa tiene un papel importante y complejo en la aterogénesis. La activación de las respuestas inmunes de tipo Th1 contribuye a una progresión más agresiva de la enfermedad, pero contrarresta varias respuestas inmunoregulatoras. Si esto fuera correcto, se podría influir en la actividad de la enfermedad mediante la activación o inhibición selectivas de respuestas inmunes específicas. Apoyando este extremo, la inmunización de animales hipercolesterolémicos con LDL oxidadas inhibe la aterosclerosis^{44 45 46}. Por otro lado, experimentos en los que animales esplenectomizados tienen mayor desarrollo de la aterosclerosis sugieren que las células B tienen un papel ateroprotector. Además, cuando en estos animales se inyecta células B esplénicas se inhibe dicho efecto⁴⁷. Por tanto, no es descabellado pensar que se pueda desarrollar una vacuna para prevenir o tratar la aterosclerosis. La modulación de las respuestas inmunes implicadas en la aterosclerosis mediante vacunas, mediante inmunización pasiva con anticuerpos o mediante la inducción de tolerancia pueden representar una nueva generación de terapias para la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, como se está observando ya en otras áreas (cáncer, diabetes tipo 1 o artritis reumatoide). En el campo de la aterosclerosis se han publicado prometedores estudios en modelos animales, pero el conocimiento acerca del complejo papel de la inmunidad en esta enfermedad todavía es muy incompleto, como lo es el conocimiento de la seguridad de dichas terapias. Los estudios realizados hasta la fecha en modelos animales sugieren que la inmunización puede reducir el desarrollo de aterosclerosis un 50-60%, pero no previene completamente la aparición de la enfermedad. Por tanto, si aparecen vacunas efectivas contra la aterosclerosis, serán un complemento a los tratamientos actualmente existentes y a la modificación de los factores de riesgo.

Ilustración 13



De la pared normal, a la pared inflamada.

b) De la inflamación a la trombosis.

El mecanismo por el cual, la placa inflamada origina la activación de la trombosis no está bien definido.

Dos terceras partes de los S.C.A. se desarrollan sobre lesiones moderadamente estenóticas que sufren una solución de continuidad, esto es, se rompen, exponiendo el núcleo lipídico y generando un estado de hipercoagulabilidad local que predispone a la formación de trombo.⁴⁸

En un tercio de los S.C.A. no se produce la rotura de una placa aterosclerótica, sino únicamente una erosión superficial de una placa altamente estenótica y fibrótica, sobre todo en jóvenes, mujeres y fumadores^{49 50 51}.

También se cree que en algunos casos puede intervenir la presencia de un nódulo calcificado^{52 53 54}.

A medida que la placa aterosclerótica va aumentando de volumen se incrementa el contenido de colesterol y disminuye el de ésteres de colesterol⁵⁵, de forma que se ha relacionado el contenido de colesterol libre con la inestabilidad de la placa.⁵⁶ Por otra parte, la inflamación influye de forma decisiva en el armazón estructural de la arteria estando involucrada en el proceso activo de la fisura o ruptura de la placa. En condiciones normales se produce un equilibrio entre síntesis y destrucción de colágeno y proteínas estructurales.

Mientras ciertas citocinas y factores de crecimiento están comprometidos en la síntesis del colágeno de la pared arterial, como el factor transformador del crecimiento-B (TGF-B) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), otras moléculas que suelen expresarse en contextos inflamatorios, como el IFN- γ , reducen la síntesis del colágeno de las células musculares lisas e inhiben su proliferación⁵⁷. En la arteria sana se produce un equilibrio entre las metaloproteinasas y sus inhibidores (TIMP, del inglés *Tissue Inhibitor of MetalloProteinases*). Los macrófagos en las placas activas expresan metaloproteinasas de la matriz (MMP: MMP-1, MMP-8, MMP-13), gelatinasas (MMP-2, MMP-9) y colagenasas que degradan el colágeno en las áreas vulnerables de la placa⁵⁸ y paralelamente, disminuye la síntesis de TIMP². Por tanto, en presencia de inflamación, el resultado final es la disminución de la síntesis de proteínas estructurales y el aumento de su destrucción, debilitando la placa fibrosa e incrementando las posibilidades que se fisure y/o se produzca su ruptura.

También la vulnerabilidad de la placa está en relación con variables físicas y estructurales como son:

- el estrés de pared circunferencial o “fatiga” de la cápsula.
- la localización, consistencia y tamaño del núcleo ateromatoso.

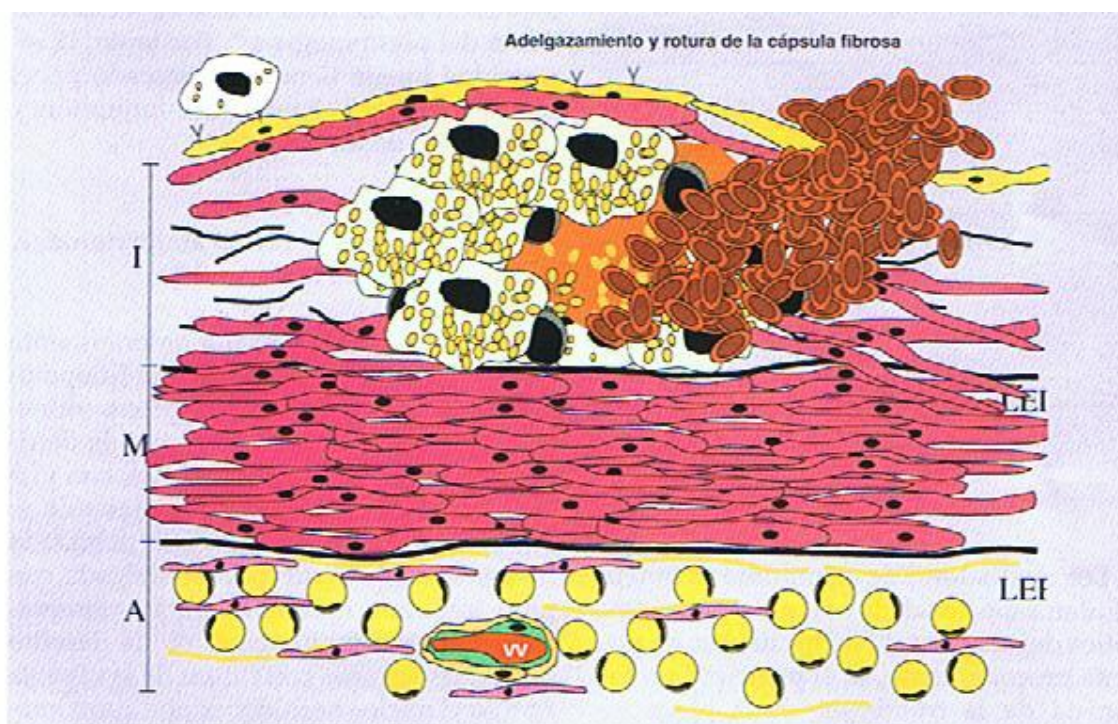
-las características del flujo sanguíneo, particularmente del impacto del flujo sobre la parte proximal de la placa, que varía con la configuración y angulación de la placa.⁵⁹

Inmediatamente, la respuesta trombótica puede ocluir la luz del vaso y también continuar amplificando la cascada inflamatoria. Será entonces cuando todo este proceso pueda hacerse clínicamente evidente (Ilustración. 14).

Como se ha mencionado anteriormente inflamación y trombosis están muy imbricadas en los diferentes momentos del desarrollo de la placa aterosclerótica⁶⁰.

En un entorno inflamatorio las células endoteliales producen moléculas procoagulantes como el factor de von Willebrand, factor tisular y los inhibidores del activador tisular del plasminógeno-1 y -2 (PAI-1 y PAI-2). Más aún, las células inflamatorias activadas sintetizan una variedad de moléculas que modulan la cascada trombótica, como la expresión del factor tisular en los macrófagos activados y la trombina, que genera un potente estímulo mitogénico y de activación plaquetaria. El fibrinógeno, un reactante de fase aguda y componente clave en el proceso trombogénico, tiene un protagonismo primordial en la adhesión y agregación plaquetaria. La importancia del fibrinógeno en el proceso aterosclerótico fue sugerido por el hallazgo anatomopatológico de depósitos de péptidos y otros productos de su degradación en ateromas en evolución⁶¹⁶². La trombosis y la inflamación también están relacionadas a través de funciones regulatorias que ejercen citocinas como IL-1 e IL-4 y factores de crecimiento sobre el balance trombosis-trombolísis. La IL-1 puede estimular a las células endoteliales para la producción de PAI-1⁶³ mientras que la IL-4 induce la génesis del activador tisular del plasminógeno (t-PA) por los monocitos⁶⁴.

Ilustración 14



Fisura/rotura de la lesión aterosclerótica. En esta fase de la evolución de las placas ateroscleróticas pueden aparecer los primeros síntomas clínicos. En la actualidad se han descrito tres mecanismos por los que se produce la rotura de la placa. En primer lugar, se ha observado que en mujeres premenopáusicas y en personas diabéticas puede existir una erosión endotelial que genere el trombo plaquetario. En general, se acepta que este mecanismo representa un 25% de las trombosis coronarias fatales. El segundo mecanismo es el más frecuente (aproximadamente causa un 75% de los infartos agudos de miocardio) y el más conocido: la rotura de la capa fibrosa de la lesión aterosclerótica. A medida que la placa evoluciona, las proteasas producidas por los macrófagos, linfocitos y células musculares lisas de fenotipo secretor degradan la matriz extracelular, mientras que las citocinas proinflamatorias (IFN- γ) reducen la síntesis de colágeno. El resultado es el debilitamiento de la estructura de la placa, haciéndola más susceptible de romperse. La fisura permite que el interior de la placa, rico en factor tisular, contacte con la sangre y sus factores de coagulación. Finalmente, el tercer mecanismo no implica al endotelio ni la íntima, sino a la hemorragia intraplaca. Se sabe que la neovascularización intraplaca está constituida por *vasa vasorum* especialmente permeables y frágiles, que al romperse pueden ser una fuente de hemorragia y causar el crecimiento fásico de las lesiones ateroscleróticas.

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007

Los mediadores de la inmunidad innata regulan aspectos de la complicación trombótica del ateroma. El factor tisular, un potente procoagulante, es el principal

protagonista de la trombosis en la placa de ateroma. La expresión de factor tisular en los macrófagos humanos, células endoteliales y CML depende de las células inflamatorias. LPS, TNF- α , IL-1, INF- γ y PTX-3 inducen la expresión del gen codificador de factor tisular en las células endoteliales humana^{65 66}.

El acúmulo de trombos depende del balance entre la velocidad de formación y la velocidad de destrucción (trombolisis) Tabla 5. La inmunidad innata produce mediadores que alteran las concentraciones de los principales mediadores fibrinolíticos (activador tisular del plasminógeno y urocinasa). Citocinas solubles como IL-1 y TNF- α modifican la actividad de los activadores del plasminógeno y la trombomodulina, un antagonista de la anticoagulación⁶⁷. Por tanto, la inmunidad innata tiene un destacado papel modulador del balance entre formación y destrucción de un coágulo.

Tabla 5. Moléculas y células implicadas en la trombosis/antitrombosis de las placas ateroscleróticas.

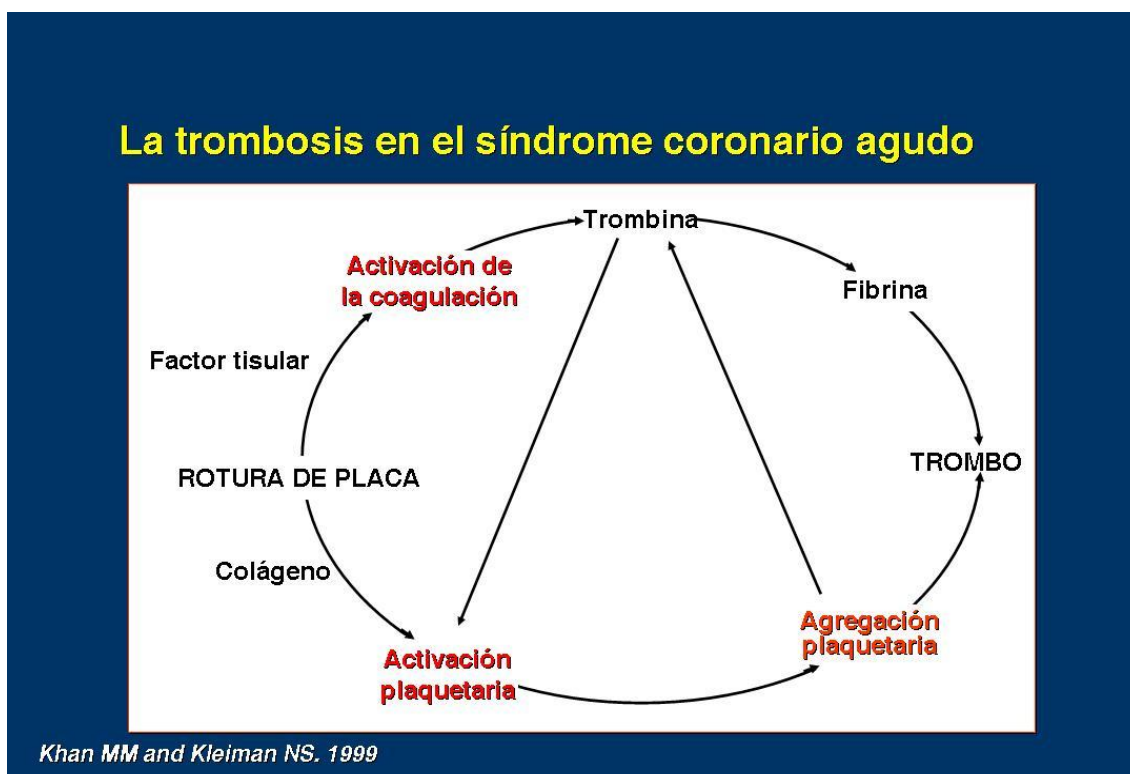
Protrombótico	Antitrombótico
Antifibrinólisis	Fibrinólisis
Inhibidor-1 del activador del plasminógeno	Activadores plasminógeno
α 2 antiplasmina	Receptores celulares
Lp(a)?	Mastocitos (?)
Coagulación	Anticoagulación
Factor VII	Antitrombina III
Fibrinógeno	Trombomodulina celular
Plaquetas activadas	

Permiso obtenido de J&C Ediciones Médicas SL. Guindo y cols: Síndrome Coronario Agudo. Barcelona 2007

Al romperse la placa de ateroma, quedan expuestos al torrente sanguíneo matriz extracelular, contenido lipídico y células inflamatorias, lo que provoca que se active

por un lado la coagulación, y por otro la agregación plaquetaria, imbricándose ambos procesos entre sí. (Ilustración 15)

Ilustración 15

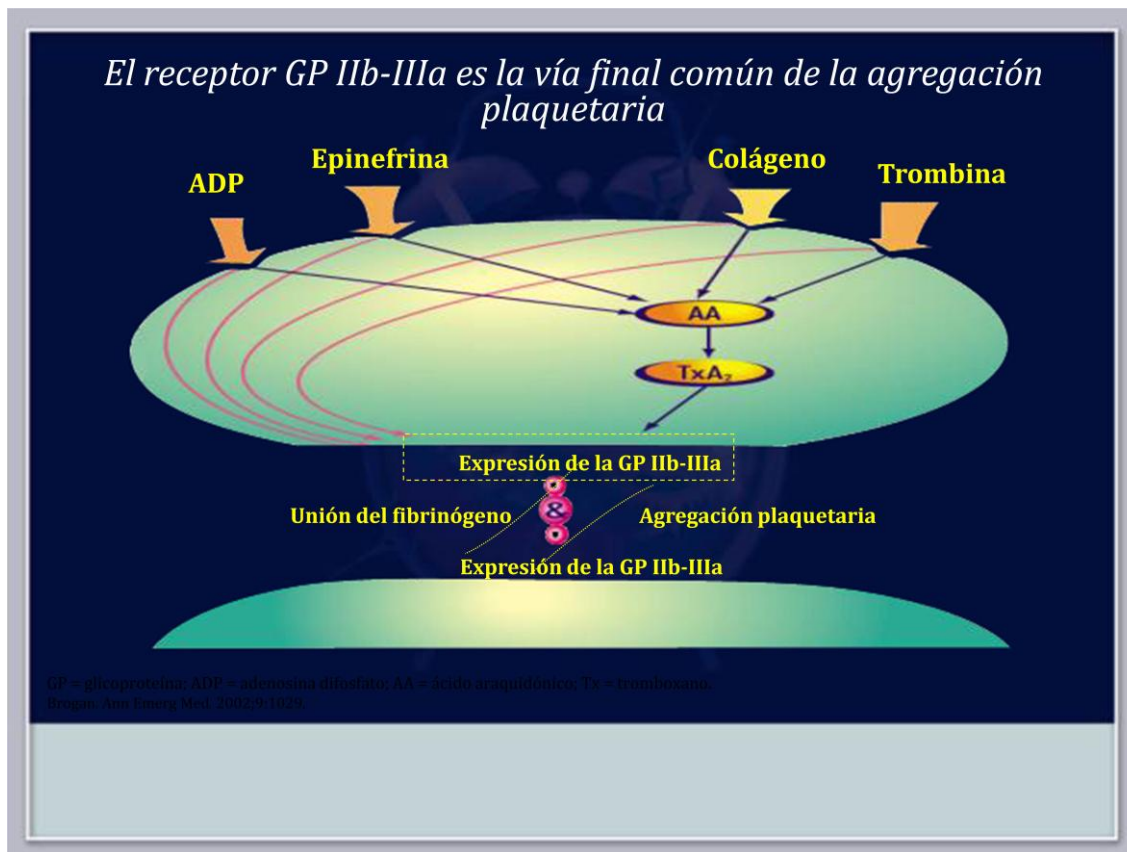


-Activación plaquetaria.

La plaqueta es un elemento fundamental en la trombosis. En las zonas de lesión vascular, la exposición al flujo sanguíneo del colágeno y la trombina generada por la activación de la cascada de la coagulación, así como la epinefrina circulante, actúan como potentes **activadores plaquetarios**. Otra vía de activación plaquetaria está mediada por adenosín difosfato (ADP), que es liberado por la hemólisis de eritrocitos en las áreas de lesión vascular. Estos agonistas de las plaquetas estimulan la descarga de calcio y la consiguiente liberación de su contenido granular. La liberación de ADP y

serotonina por parte de la plaqueta produce la estimulación de las plaquetas adyacentes, desencadenando la agregación plaquetaria y la consiguiente formación de trombo.

Ilustración 16

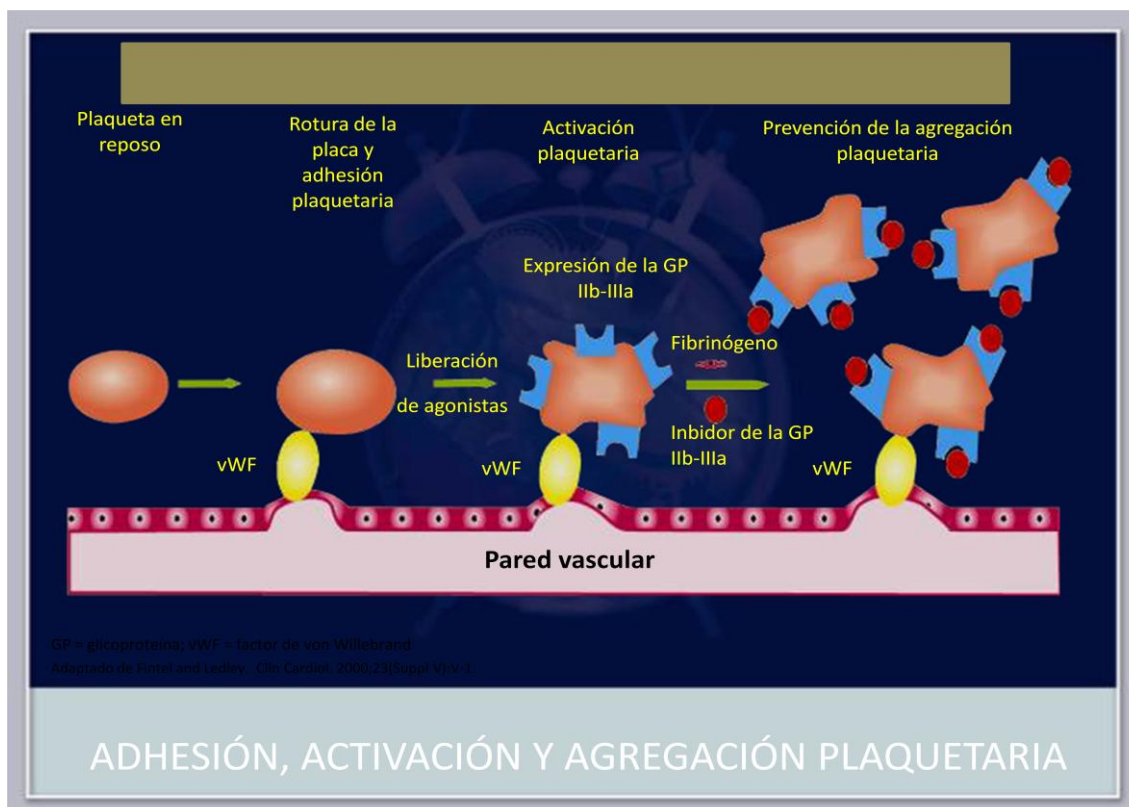


Las propiedades de reclutamiento de nuevas plaquetas por parte de los productos liberados en la activación plaquetaria se atribuyen, principalmente, al ADP y al Tromboxano A₂. Es importante destacar que el reclutamiento conduce a una mayor activación, potenciando la agregación y aumentando el proceso trombótico.

Cualquiera de los mecanismos de activación de las plaquetas induce la expresión en su superficie de los receptores conocidos como glicoproteína IIb-IIIa. Macromoléculas adhesivas como el fibrinógeno, el factor Von Willebrand y la fibronectina se unen a la glicoproteína IIb-IIIa y forman puentes de unión con otras plaquetas, desencadenándose el proceso de **agregación plaquetar**.

En las interacciones plaqueta-pared vascular intervienen fundamentalmente dos glicoproteínas de la superficie de la plaqueta. La GPIb es necesaria para la normal adhesión de las plaquetas al subendotelio arterial a alta velocidad de cizalladura, presumiblemente a través de su interacción con el factor Von Willebrand. El factor Von Willebrand también se une a las GP Iib-IIIa. Diversos estudios han sugerido un doble papel de estas glicoproteínas; es decir, tanto en la adhesión como en las interacciones plaqueta-plaqueta que conducen a la formación de trombo. El conocimiento actual de éstos fenómenos permite afirmar que en condiciones de alta velocidad de cizalladura, la GP Ib y las GP Iib-IIIa están involucradas en procesos de adhesión plaquetaria, mientras que las GP Iib-IIIa intervienen predominantemente en la interacción plaqueta-plaqueta.

Ilustración 17



La activación de las plaquetas, la secreción de productos intragranulares y el reclutamiento de otras plaquetas deriva en un reforzamiento de este conjunto de respuestas, condicionando una liberación adicional de productos intraplaquetarios, la formación de eicosanoides, y la aparición de cadenas de fibrina que reforzarán el trombo. Finalmente, la masa trombótica se consolidará bajo la acción de la trombina produciendo la oclusión del vaso. Los eritrocitos intactos que llegan a la zona de la lesión responden a la presencia de los componentes de secreción de la plaqueta incrementando la producción de sustancias protrombóticas, incluyendo araquidonato libre y eicosanoides.

-Activación de la coagulación.

Al acontecer la ruptura de la placa, además de la deposición de plaquetas en la zona de lesión, se activa el mecanismo de la **coagulación** por la exposición de la superficie vascular desendotelizada. El factor tisular activa el factor X de la coagulación, el cual transforma la protrombina en trombina. La trombina es un potente agonista de las plaquetas que contribuye al reclutamiento de nuevas plaquetas de la circulación, aparte de catalizar la transformación del fibrinógeno en fibrina. La fibrina es esencial para la estabilización del trombo plaquetario, y para su resistencia a la movilización por fuerzas dependientes del flujo, velocidad de cizalladura y elevada presión intravascular. En la pared vascular severamente dañada, la deposición de fibrina/fibrinógeno y plaquetas es máxima en el ápex de la estenosis donde la velocidad de cizalladura es extremadamente elevada y las líneas de flujo paralelo están deformadas.⁶⁸

El fenómeno trombótico es casi siempre un fenómeno mural, sin llegar a ser oclusivo. El infarto de miocardio es una entidad rara, dentro de lo que es la ruptura de la placa.

Lo más frecuente es que se rompa la placa y se produzca un **trombo mural**, que puede pasar asintomático u originando un SCA sin elevación del ST, que posteriormente se organiza y contribuye a que la placa crezca y pueda originar angina estable. El trombo mural se organiza al cabo de tres días, con un gran contenido de monocitos circulantes que entran en el trombo y comienzan a liberar factor tisular, y siendo precisamente esto lo que hace al trombo ser todavía trombogénico. El hecho de que en el SCACEST tras terapia trombolítica, exista reoclusión, se piensa que es muy dependiente de los monocitos existentes en el coágulo que se ha formado, que están allí elaborando factor tisular y dan lugar al segundo trombo.

Solamente cuando coinciden varios elementos trombogénicos de alto riesgo en el momento de la ruptura, locales, como que la placa esté muy ulcerada, o sistémicos, como un gran contenido de catecolaminas⁶⁹ en sangre, que se esté fumando, situaciones de estrés o cocaína, etc, entonces se produce la excepción que es la **trombosis oclusiva** y el SCA con ST elevado. (Ilustración 20)

La activación de las plaquetas y la generación de trombina pueden estar incrementadas por las catecolaminas circulantes. Este mecanismo trombogénico y la vasoconstricción mediada por catecolaminas puede ser de gran importancia en humanos, porque puede vincular el stress emocional, la variación circadiana, el ejercicio físico intenso y el hábito tabáquico con la trombosis arterial.

Ilustración 18

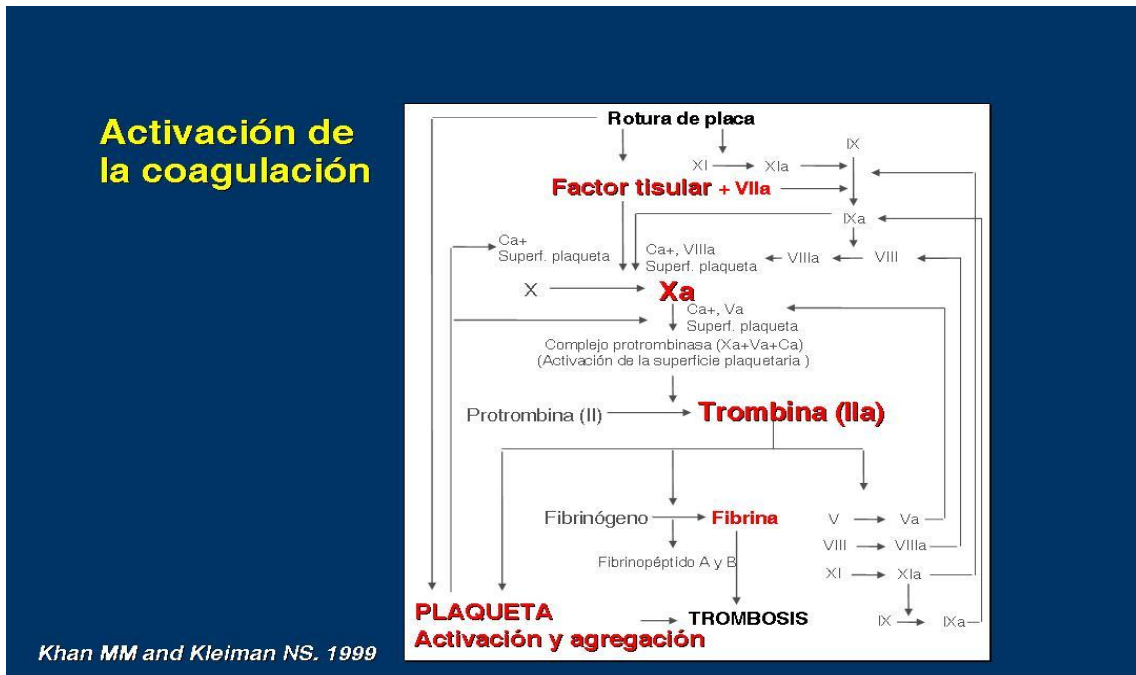
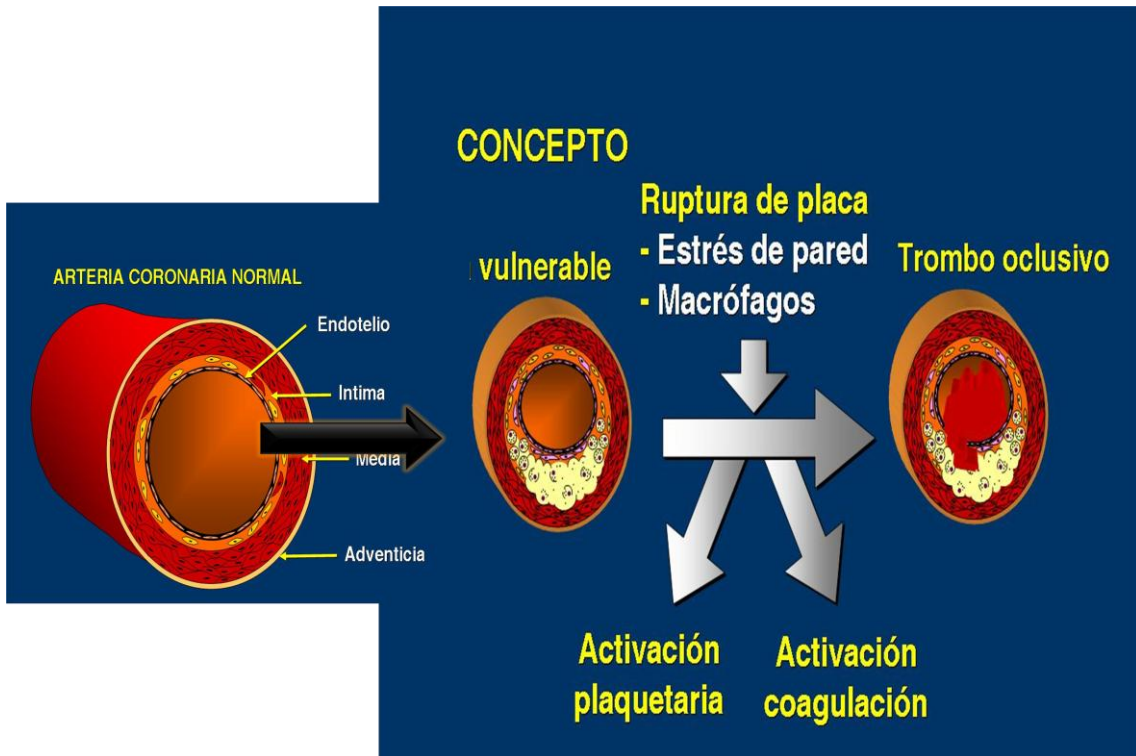
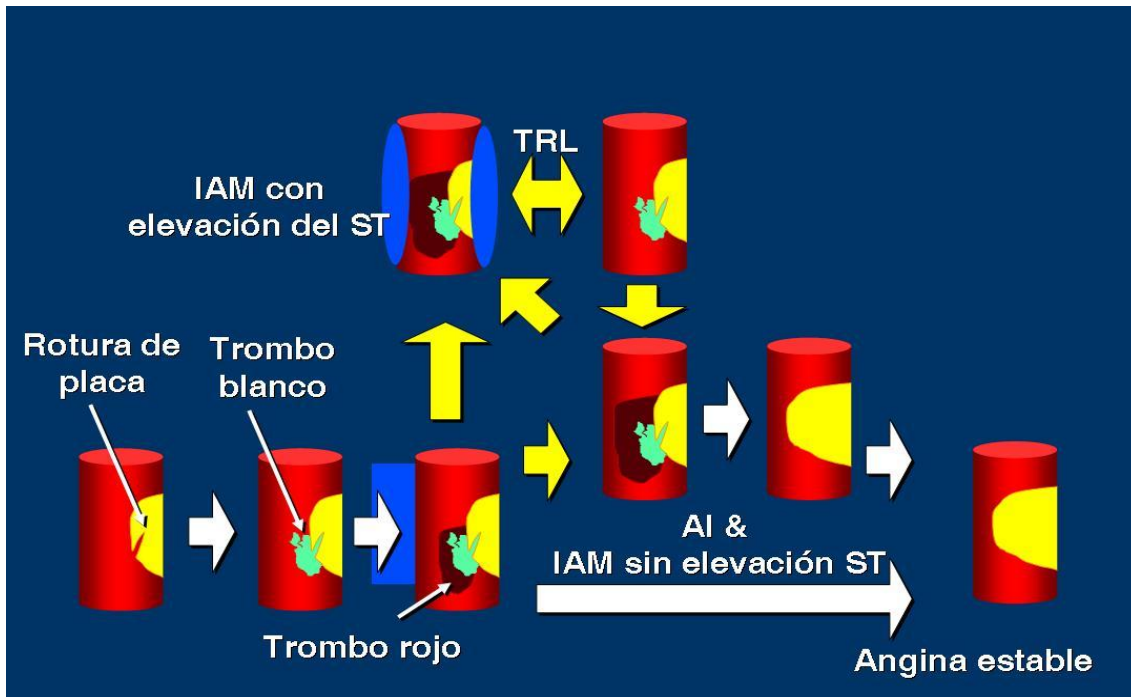


Ilustración 19.



De la placa vulnerable, al Síndrome Coronario Agudo.

Ilustración 20



Síndrome Coronario Agudo.

Ilustración 21

Determinantes teóricos de la expresión clínica y accidentes cardiacos en la aterosclerosis coronaria

Endotelio vascular	Placa aterosclerótica	Arteria coronaria	Factores sistémicos
<ul style="list-style-type: none"> • Vasorreactividad • Trombo-resistencia • Capacidad de Regeneración • Potencial Protrombótico • Preacondicionamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Composición • Profundidad de la ruptura • Respuesta inflamatoria • Estado redox • Pasibilidad • Reg. genética 	<ul style="list-style-type: none"> • Grado y lugar de la estenosis • Características del flujo • Extensión de la enfermedad • Circulación colateral • Preacondicionamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas Activabilidad • Fact. de coagulación Estado protrombótico • Estado Neuroend. Tono simpático Tono del sistema Renina-Angiotensina • Edad • Dieta • Sexo • Preacondicionamiento • Factor plaquetario de la coagulación

Resumen.

La aterosclerosis es una respuesta inespecífica de un tejido lesionado (pared vascular, endotelio) frente a las noxas que producen dichas lesiones (factores de riesgo). El colesterol penetra en la íntima arterial y llama al monocito que entra en el interior de la pared, teniendo este monocito un papel de defensa. Si existen factores de riesgo este daño endotelial se magnifica y entonces entra más colesterol del que el monocito puede acarrear. El monocito dentro del vaso se denomina macrófago, se rompe y libera este colesterol oxidado que es muy tóxico y da lugar a la muerte del endotelio llagando por primera vez la segunda línea de defensa que es la plaqueta. La plaqueta reconoce que no hay endotelio, se adhiere, libera factores de crecimiento que tienen como misión que la célula muscular lisa de la media se mueva hacia la íntima, prolifere y sintetice tejido colágeno, lo que llamamos cicatriz de un daño precedente. Si el exceso de entrada de colesterol es tal que ni el monocito ni la plaqueta son suficientes para reparar el daño, entonces el HDL es un tercer mecanismo de defensa que tiende a eliminar el exceso de colesterol oxidado e incluso prevenir el proceso de oxidación.⁷⁰

Toda esta respuesta del tejido lesionado está modulada por la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, en un constante equilibrio entre destrucción de tejido y creación de tejido. Los macrófagos y células fagocíticas instigan la inmunidad innata en la formación y desarrollo de la placa aterosclerótica, mientras que podríamos considerar que la inmunidad adaptativa (linfocitos T) modula dichos procesos a través de un diálogo constante entre ambas partes, ya sea activando o inhibiendo.

Habitualmente se ha considerado la respuesta inflamatoria desde la perspectiva endotelial, es decir, los mecanismos de entrada y salida celulares y de colesterol tenían relación únicamente con el endotelio. Sin embargo, posteriores estudios han recuperado antiguas hipótesis y se está demostrando que la adventicia tiene un papel relevante. Es

más, la neovascularización que se produce desde la adventicia puede tener un papel clave no solo en el aflujo de células inflamatorias o en el transporte reverso de colesterol, sino que también aporta cantidades destacables de colesterol al interior de la placa. El mecanismo tendría relación con el incremento de la permeabilidad de los *vasa vasorum* debida a la inflamación de su entorno.

La resultante entre los estímulos inhibidores y los activadores será el periodo evolutivo asintomático de la lesión aterosclerótica, de complicaciones y de la fase clínica. El balance final, en relación con un entorno de alta densidad inflamatoria, es la destrucción de las estructuras de la placa de ateroma, que tiene como consecuencia la complicación trombótica mediante la activación plaquetar y la activación de la cascada de la coagulación, que origina la formación de un trombo que impide el flujo sanguíneo a través de la arteria coronaria, produciéndose las manifestaciones clínica de la cardiopatía isquémica.

5) PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ECOGRAFÍA INTRACORONARIA

(I.V.U.S. INTRA VASCULAR ULTRA SOUND)

Los **ultrasonidos** se generan por las vibraciones que se producen en determinados cristales, cuando los atraviesa una corriente eléctrica. Es el denominado efecto piezoeléctrico inverso. La mayor parte de un pulso de ultrasonido transmitido sobre un tejido biológico se dispersa o se absorbe, pero algo se refleja en las superficies de contacto entre tejidos de distinta densidad. El ultrasonido reflejado distorsiona el cristal piezoeléctrico y genera una corriente eléctrica (efecto piezoeléctrico), cuya magnitud controla la densidad de la imagen ecográfica. La posición de esta imagen viene determinada por la diferencia en el tiempo entre la transmisión y la recepción del pulso del ultrasonido. En los ecógrafos actuales, el haz de ultrasonidos se mueve mediante rotación de una cabeza mecánica o, con más frecuencia, mediante control electrónico. Se realiza además un procesamiento importante de la señal para compensar problemas como la atenuación de la misma o la divergencia de las líneas de barrido.⁷¹

En el comienzo de los años noventa, el **ultrasonido intravascular** cobra un protagonismo creciente en el estudio de las enfermedades cardiovasculares en general y de la enfermedad coronaria en particular. A diferencia de la coronariografía, el ultrasonido intravascular es un método que, por medio de un pequeño catéter que se introduce en las arterias y que emite ultrasonido, permite ver "in vivo" la pared de los vasos y las alteraciones que la aterosclerosis produce en los mismos. Por lo tanto, con

este método podemos "ver" la enfermedad coronaria y no inferir su presencia según el grado de irregularidades que produce en el "luminograma" de una angiografía.

Los catéteres actuales para ultrasonido intracoronario son de muy bajo perfil, flexibles y atraumáticos. Tienen un diámetro de 2.9 a 3.5 *french*. El procedimiento en sí no agrega complejidad, y si se realiza respetando un orden, no incrementa la duración de un procedimiento.

Se efectúa el cateterismo selectivo de las arterias con un catéter guía y se avanza un alambre guía convencional de 0.014" con el cual se transpone la lesión. Luego, se desliza el catéter transductor de ultrasonido sobre el alambre guía y se avanza distalmente a la zona de interés y, a partir de este momento, comienza la adquisición de imágenes. Todos estos pasos se realizan bajo control fluoroscópico.

La "retirada" es grabada en forma digital. Luego se retira el catéter de ultrasonido y "off -line" se realizan todos los análisis necesarios y mediciones.

Los fundamentos físicos por los cuales estos transductores generan las imágenes son los mismos que los transductores utilizados en ecocardiografía general. La frecuencia de los catéteres utilizados en el árbol coronario están entre 20 y 50 MHz. Con estas frecuencias, la resolución espacial axial es de unos 150 micrómetros.⁷²

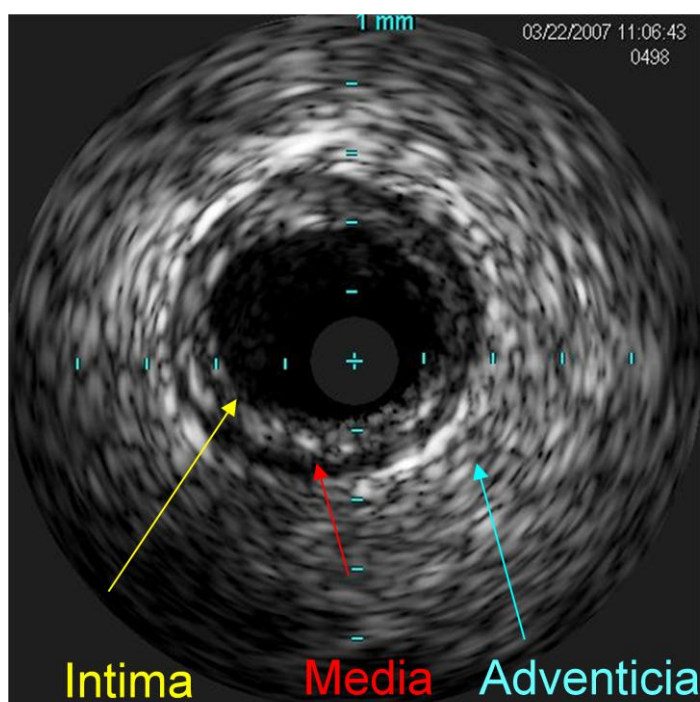
Existen dos tipos de sondas, la mecánica y la electrónica. En la primera hay un sólo transductor en la punta del catéter, que es sometido a una rotación de 1800 r.p.m., con lo que el haz ultrasónico perpendicular al catéter hará un barrido circunferencial de la arteria (256 líneas radiales por imagen). En este sistema es preciso un lavado con suero salino para evitar que las microburbujas generadas en torno al transductor puedan degradar la imagen. En la segunda o electrónica hay 64 transductores en disposición anular en la punta. Éstos se activan secuencialmente, y así generan la imagen. No se

precisa pues, la rotación del sistema. Este tipo puede proveer la imagen en color del flujo sanguíneo mediante el uso del efecto Doppler (croma-flow), y codificar en cuatro colores los distintos tejidos que componen la placa (histología virtual)

El procesador muestra un corte transversal de la imagen basado en la intensidad de las ondas reflejadas por la arteria coronaria. (cantidad de sonido reflejado) y el tiempo que tardan en llegar.

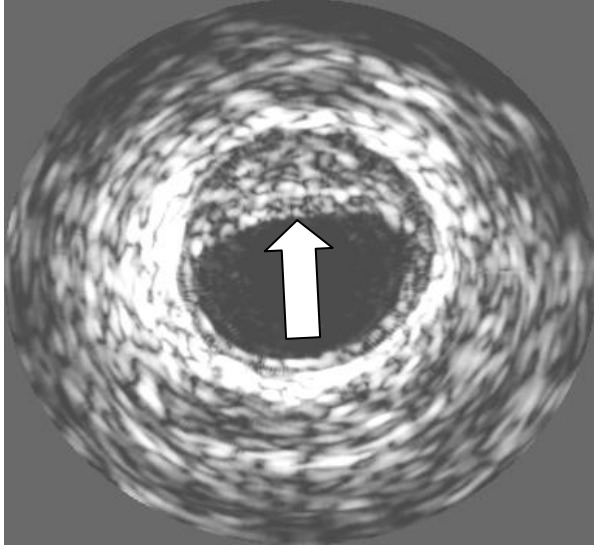
Así pues podemos detectar las tres capas del vaso coronario normal.(Ilustración 22)

Ilustración 22



También se puede apreciar la presencia de placas aterosclerosas.(Ilustración 23)

Ilustración 23



En ellas podemos estudiar el área luminal, (con sus diámetros máximo y mínimo) el área de la lámina elástica externa, y restándolas, el área o carga de placa.

Así mismo, según las densidades acústicas podemos estudiar el tipo de tejido que configura la placa, y en el plano longitudinal se puede medir la longitud de la misma. También se pueden detectar disecciones y trombos.

Una vez implantado el stent, se puede estudiar su expansión, aposición, y la posible proliferación intrastent en los meses siguientes.

Ilustración 24

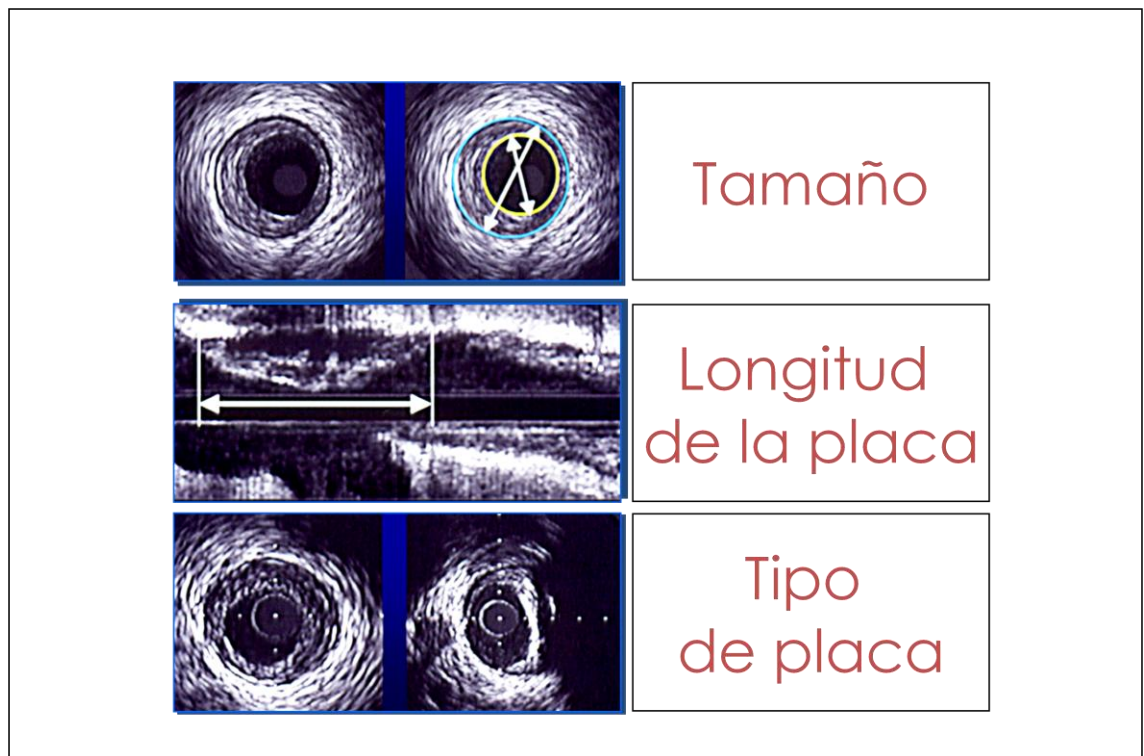


Ilustración 25

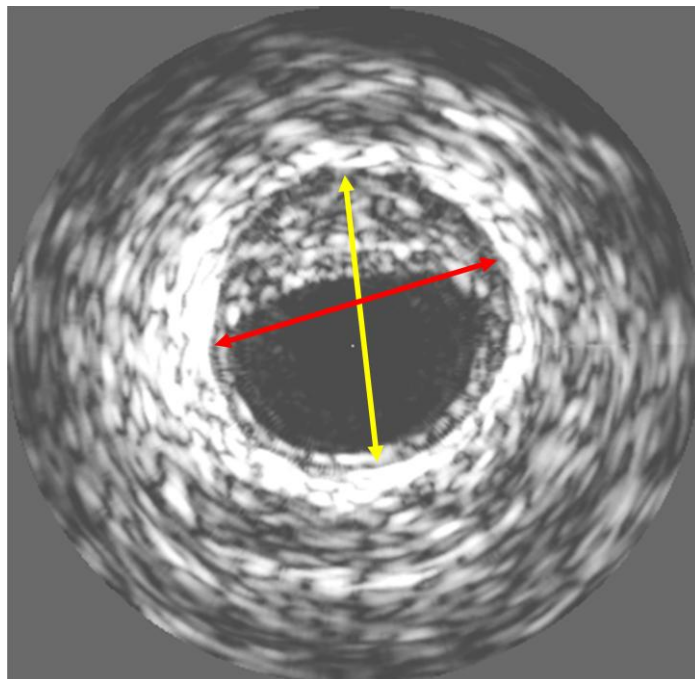
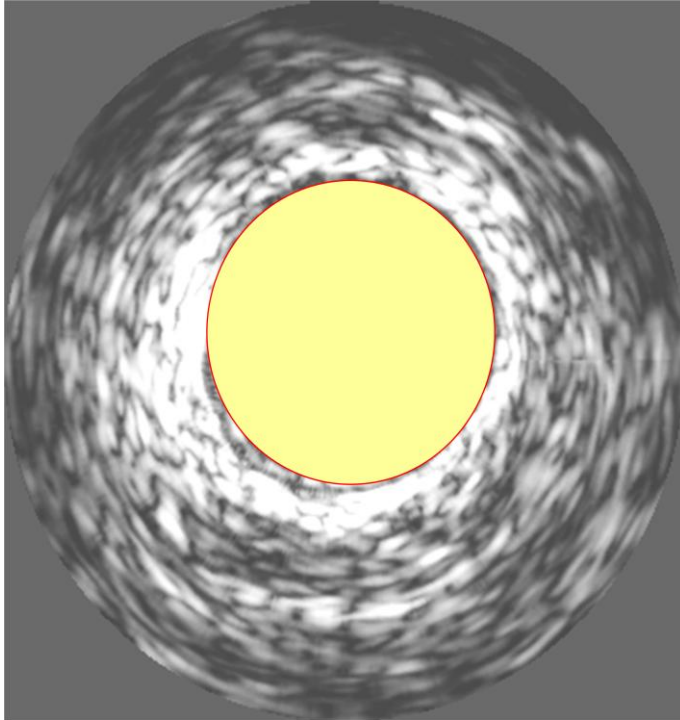
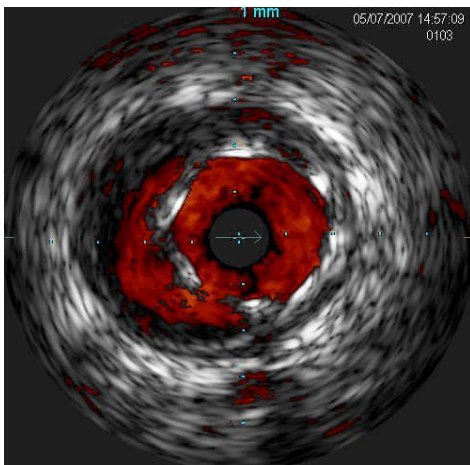


Ilustración 26



Área luminal.

Ilustración 27



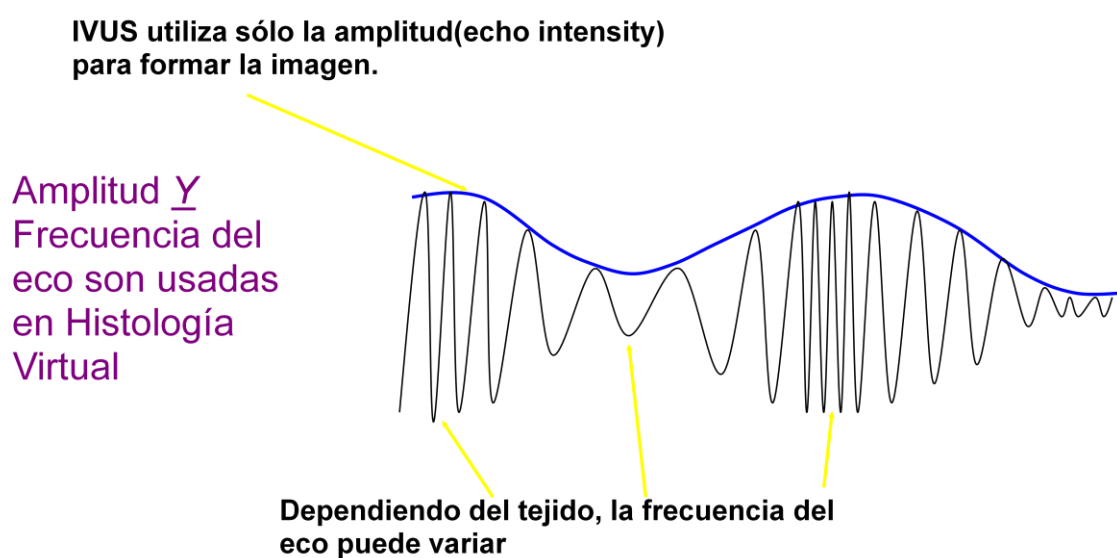
Mal-posición del stent, entre las 6 y 12 horas de un reloj imaginario.

Histología Virtual.

El análisis más detallado de la señal de radiofrecuencia tiene el potencial de proporcionar información útil desde el punto de vista de la caracterización tisular. La señal de ultrasonidos reflejada en los tejidos se convierte en señales eléctricas en el rango de radiofrecuencia antes de ser procesada. Para la presentación de las imágenes convencionales de ultrasonidos sólo se utiliza la envolvente de la señal de radiofrecuencia. El análisis detallado de los componentes de frecuencia de esa señal puede ofrecer un método para realizar un cierto grado de caracterización tisular y poder evaluar los componentes de la placa de una forma más objetiva.

Diríamos que el ultrasonido convencional IVUS utilizaría sólo la amplitud de la señal para formar la imagen, y el HV-IVUS se basaría en la amplitud y en la frecuencia de la señal.(Ilustración 28)

Ilustración 28



El HV-IVUS realiza el análisis espectral de los datos de radiofrecuencia del IVUS para construir mapas tisulares que clasifican la placa ateromatosa en cuatro componentes principales. El tejido fibroso, sería codificado en color verde, el fibrograso, en amarillo, el cálcico denso en blanco, y el núcleo necrótico-lipídico en rojo.

Ilustración 29

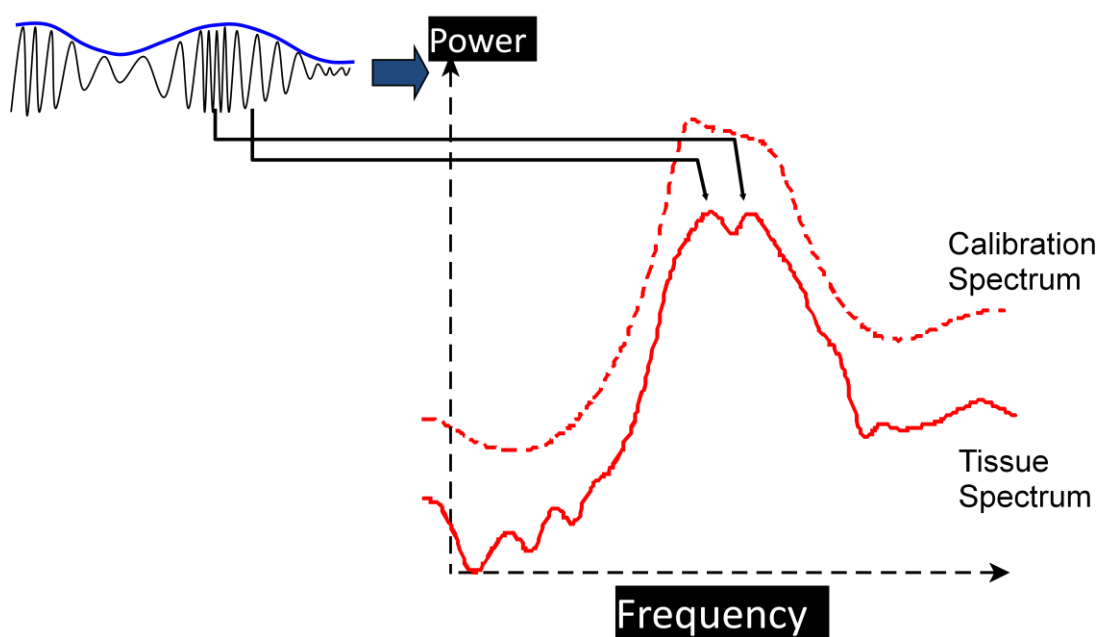


Ilustración 30

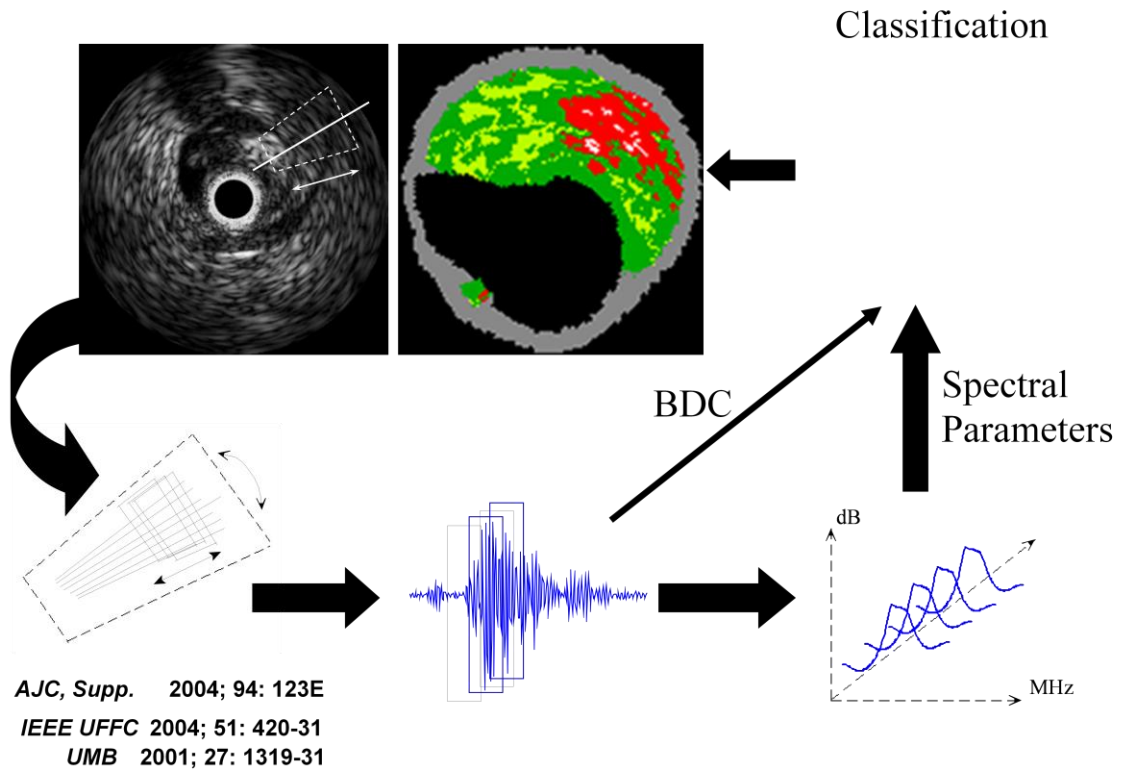


Ilustración 31

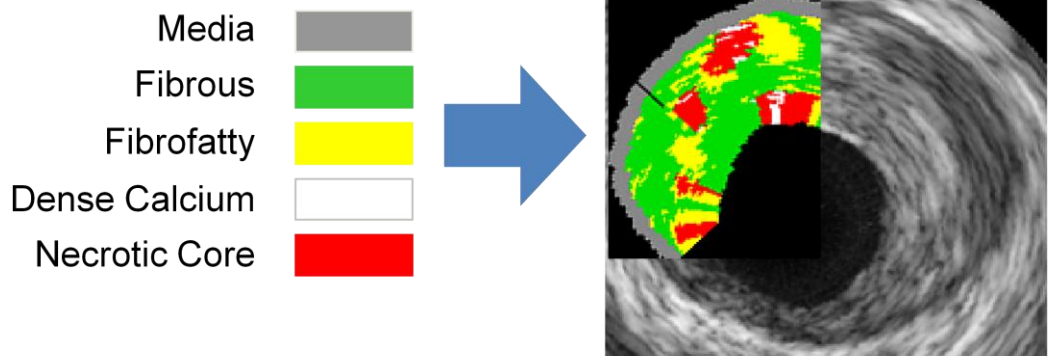


Tabla 6

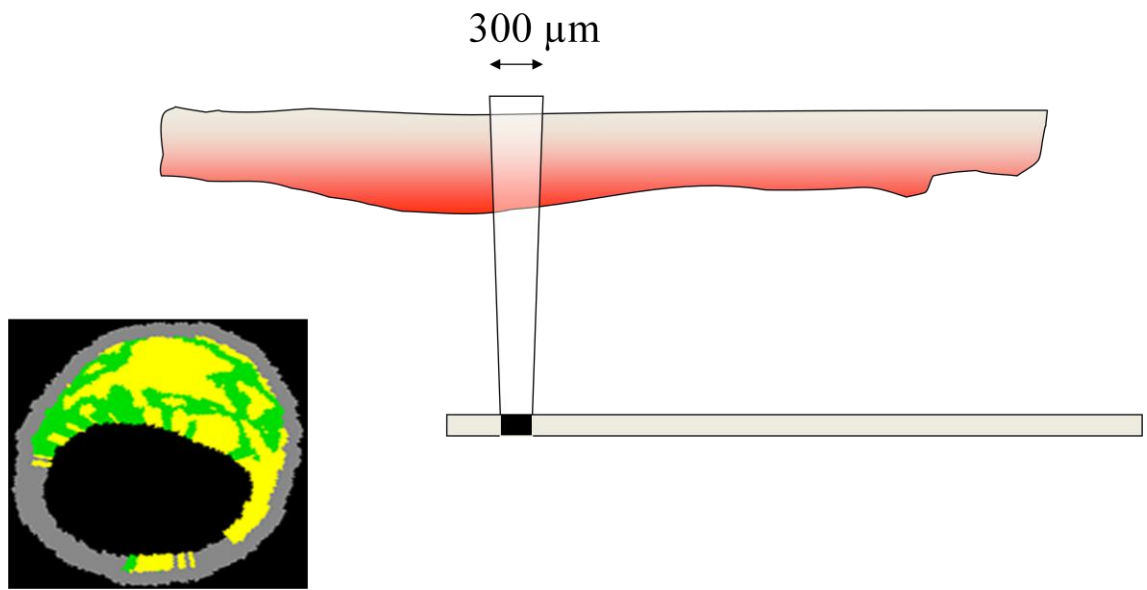
PRECISIÓN DE LA CARACTERIZACIÓN DEL TEJIDO

VH Plaque	Predictive	Sensitivity		Specificity	
Component	Accuracy	%	CI	%	CI
FT (<i>n</i> = 471)	93.5%	95.7%	94 – 98	90.9%	88 – 94
FF (<i>n</i> = 130)	94.1%	72.3%	65 – 80	97.9%	97 – 99
NC (<i>n</i> = 132)	95.8%	91.7%	87 – 96	96.6%	95 – 98
DC (<i>n</i> = 156)	96.7%	86.5%	81 – 92	98.9%	98 – 100

La precisión en la caracterización de éstos tejidos (Tabla 6) se sitúa en torno al 93% para fibrótico FT, 94% para el fibrograso FG, 95% para el núcleo necrótico y 96% para el calcio denso CA⁷³ según diferentes estudios que comparan la histología virtual con la real obtenida de autopsias. No obstante, todos ellos presentan serias limitaciones, como que por ejemplo, los cortes de histología virtual son de 300 micras de espesor y los de histología real de 4 micras. También se han comparado estudios de HV-IVUS con TAC multicorte con resultados satisfactorios, sobre todo en lo que al calcio se refiere.⁷⁴

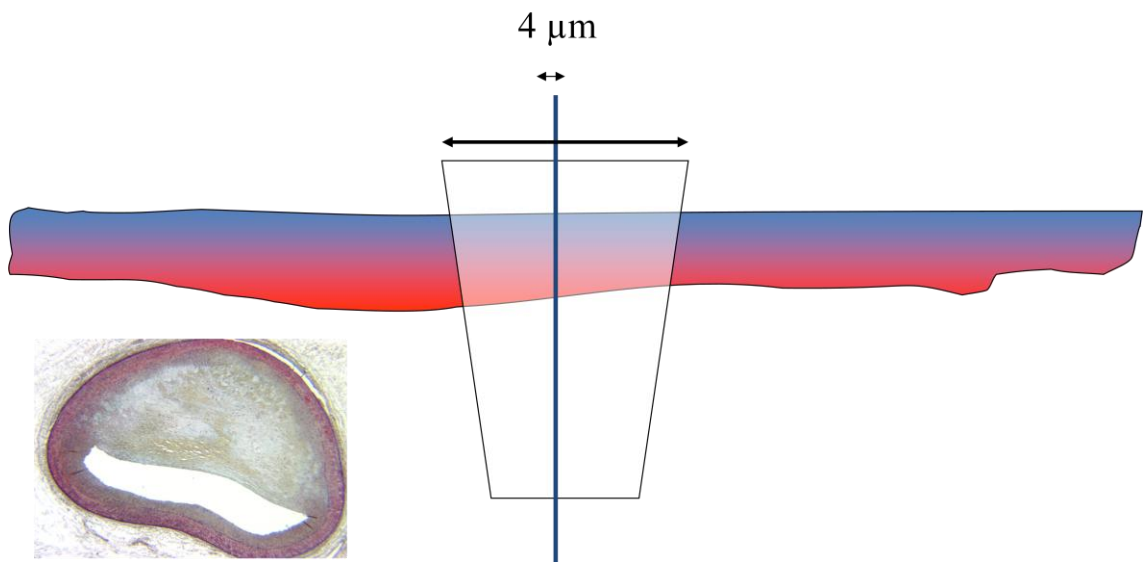
Menor número de estudios comparan la histología virtual con la real, obtenida en pacientes *vivos* por aterectomía. El más importante fue el de Nasu⁷⁵ et al, con sólo 30 muestras, con una precisión del 87,1% para el tejido FT, 87,1 para el FG, 88,3 para el CN y 96% para el CA

Ilustración 32



Corte histológico virtual.

Ilustración 33



Corte histológico real

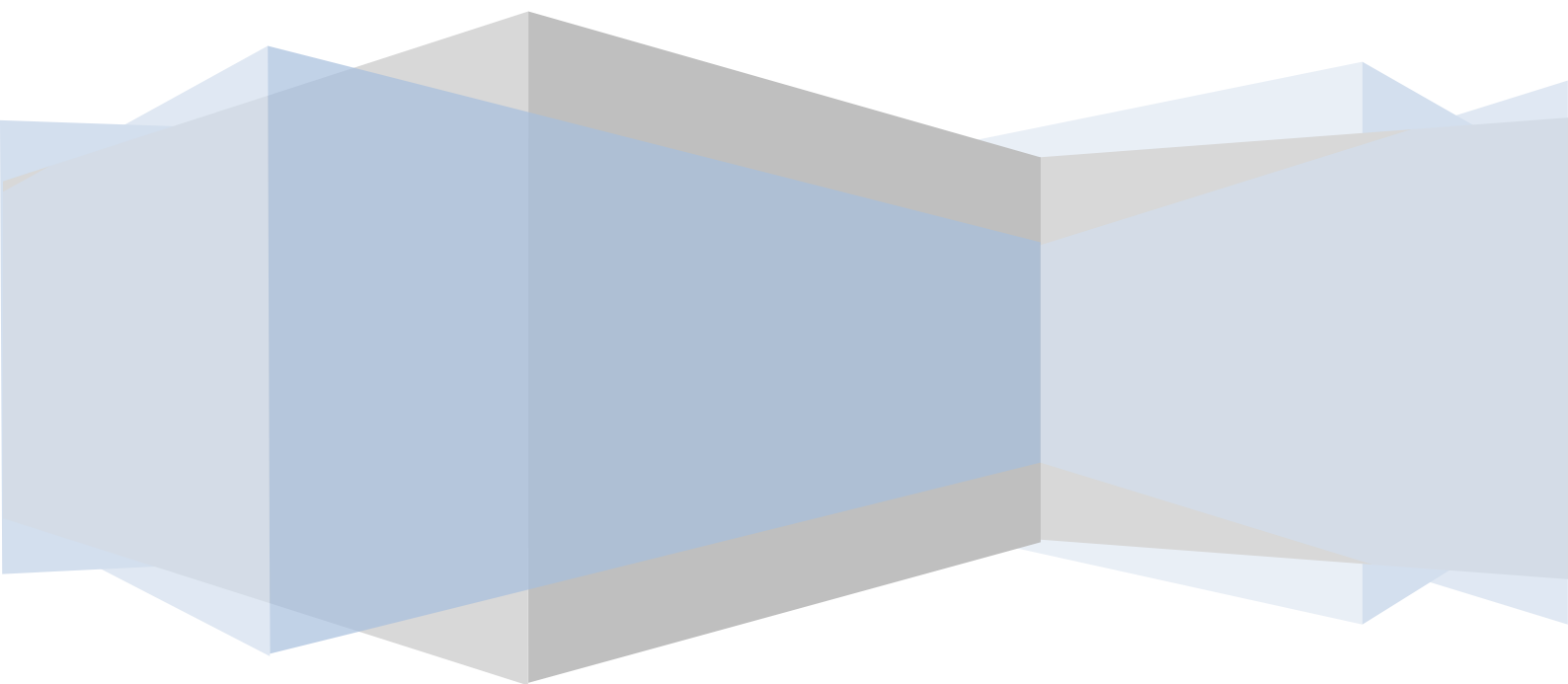
Con la aparición de stents con muy baja incidencia de reestenosis es posible pensar en la expansión de las aplicaciones de esta terapéutica si hubiera herramientas

diagnósticas capaces de detectar situaciones subclínicas, pero con riesgo elevado de complicaciones. La angiografía no es capaz de proporcionar este tipo de información, ya que con frecuencia las placas que se complican no son aquellas altamente estenóticas.⁷⁶

El IVUS convencional nos informa del tamaño real de la placa, pero aporta poca información sobre su composición. El HV-IVUS permite además, caracterizar la histología de la lesión, instaurándose por tanto como una herramienta prometedora en la predicción de la evolución clínica de dichas placas.

A pesar del interés existente, el análisis detallado de la señal de radiofrecuencia reflejada y su utilidad práctica está todavía por confirmar, y actualmente debe ser considerada como una herramienta de investigación.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.



La enfermedad cardiovascular aterosclerótica causa millones de muertes anuales. Pese a los avances realizados en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, un gran número de ellos experimentan muerte súbita como primera manifestación de su enfermedad. Los métodos de *screening* son claramente insuficientes para detectar todas estas posibles víctimas. De ahí la importancia del desarrollo de técnicas invasivas o no, enfocadas a descubrir las personas susceptibles de padecer un desenlace fatal, bien como consecuencia de la primera manifestación de su cardiopatía isquémica o tras haber padecido varios avisos (angina, IAM, etc). Bajo este último supuesto, desarrollamos nosotros nuestro trabajo.

Como es sabido, para entender la **fisiopatología** de un órgano, debemos conocer primero su **fisiología**, y para ello debemos partir de su **anatomía**.

Con el presente estudio se trata de estudiar la “*anatomía microscópica*” (histología) en vivo de las placas ateromatosas, para tratar de predecir en función de ésta, su **fisiopatología**, y contribuir a un precoz y mejor tratamiento de los pacientes afectados de arteriosclerosis coronaria.

OBJETIVOS PRINCIPALES.

-Determinar las diferencias histológicas “*in vivo*” entre las placas ESTABLES e INESTABLES. Caracterizar la *Placa Vulnerable*.

-Determinar qué factores histológicos intervienen en la correcta expansión de los stents utilizados en el tratamiento de la placa para ayudarnos a decidir qué placas necesitan ser pretratadas antes del implante del stent.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

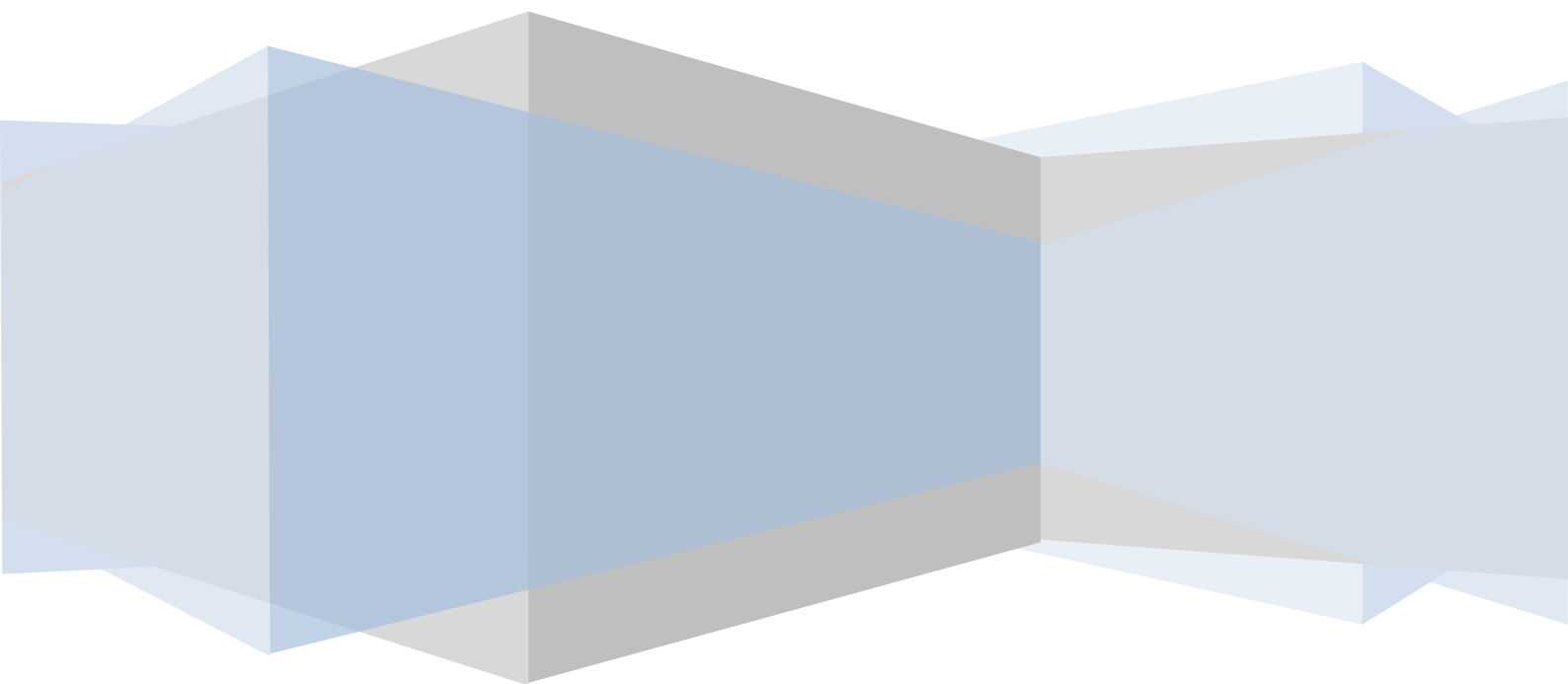
-Evaluar la correlación entre los datos de Histología Virtual y los datos epidemiológicos tales como edad, peso, factores de riesgo cardiovascular clásicos, presentación clínica de la enfermedad, elevación de marcadores de daño miocárdico, etc.

-Estudiar la prevalencia de las placas consideradas en la literatura de alto riesgo (TCFA), su localización dentro del árbol coronario, su composición y su morfología.

-Evaluar la evolución de las placas responsables tratadas con stent y de las no responsables tratadas farmacológicamente.

-Estudiar la precisión de la retirada automática del HV-IVUS.

MATERIAL Y MÉTODOS.



Realizamos un estudio prospectivo, unicéntrico, no randomizado.

No ha existido financiación alguna por parte de empresa u organismo.

Durante un periodo de un año se entrenó al personal médico y de enfermería en la realización de ecografías intracoronarias y su posterior análisis, incluyendo la realización de estudio histológico virtual. Tras este paso, se empezaron a reclutar pacientes durante dos años, desde enero de 2008 hasta junio de 2010. Todos ellos fueron atendidos en el Hospital Universitario Santa María del Rosell de

Cartagena, Murcia, España; bien por pertenecer a esta área de salud, o bien por haberse encontrado en la zona en el momento que tuvieron que ingresar en el hospital.

Ilustración 34. Fachada Hospital Rosell. Cartagena.



Entre los criterios de **inclusión** figuraban:

- pacientes que tuvieran indicación de cateterismo cardiaco, que
- no tuvieran contraindicación para realización de estudio IVUS, con
- placas que dejaran pasar el catéter IVUS sin necesidad de pre-tratamiento que pudieran deformarlas y
- presentasen un diagnóstico clínico claro en el que se pudiese identificar “a priori” el vaso responsable, y qué placa era INESTABLE y cuál ESTABLE.

Los criterios de **exclusión** fueron:

- contraindicación para la realización de cateterismo.
- no indicación o contraindicación para la realización de ecografía intracoronaria.

Una vez incluido el paciente, se obtuvieron de él los siguientes datos:

- Nombre
- Apellidos
- Fecha del procedimiento
- Teléfono de contacto.
- nº de cateterismo
- nº de historia
- Peso
- Talla
- Índice de masa corporal
- Superficie corporal
- Edad
- Sexo
- Presencia de dislipemia
- Tipo de dislipemia
- Presencia de diabetes
- Tipo de diabetes
- Tabaquismo
- Tipo de tabaquismo
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica
- Consumo de cocaína

- Consumo de anticonceptivos orales
- Presencia de EPOC
- Presencia de arteriopatía periférica.
- Presencia de ACVA previo.
- Presencia de IRC y su tipo.
- Presencia de valores elevados de CPK.
- Presencia de valores elevados de troponina I.
- Tipo de prueba de detección de isquemia y su resultado.
- Fracción de eyección por ecocardiografía.
- Fracción de eyección por ventriculografía.

Los cateterismos se realizaron todos con el mismo angiógrafo digital marca “Philips Allura, Xper FD10, PHILIPS MEDICAL SYSTEMS B.V. ,CTO C&S, Interoperability Competence Center ,Building QV-282 ,P.O. Box 10 000 ,5680 DA Best , The Netherlands.

Los hemodinamistas fueron : Dr. Francisco Picó Aracil, Dr. Luciano Consuegra y Dr. José Domingo Cascón Pérez. Se utilizaron las vías femoral y radial.

Ilustración 35. Sala de hemodinámica del Hospital de Cartagena.



El número de placas a estudiar estuvo condicionado siempre a la disponibilidad de la sala por cuestión de tiempo, inestabilidad del paciente, cantidad de contraste ya recibida, radiación, necesidad clínica de pasar una guía de angioplastia a otra arteria coronaria, etc.

Cada placa seleccionada se clasificó como: ESTABLE, ESTABLE EN PACIENTE INESTABLE E INESTABLE.

Para esto último, nos basamos en la clínica, en los marcadores de daño miocárdico, en el electrocardiograma previo a la intervención y en la prueba de stress si la hubiese. Gracias a ello pudimos determinar cuál era el vaso responsable y cuáles no. Según esto clasificamos:

Placa Estable: aquella lesión que aparece en un paciente que no padece un Síndrome Coronario Agudo. Puede que el cateterismo se haga por motivos valvulares, arrítmicos o por angina estable.

Placa Inestable: aquella lesión causante del Síndrome Coronario Agudo.

Placa Estable en paciente Inestable: aquella placa que se encuentra en un paciente que sufre un Síndrome Coronario Agudo, pero en un vaso No responsable. Por ejemplo una placa en la coronaria derecha en un paciente que acude por IAM anterior.

Se realizó un análisis cuantitativo "QCA" de todas las placas diana, utilizando el software del angiógrafo digital, reclutando los siguientes parámetros:

-Diámetro luminal mínimo

-Diámetro de referencia. Diámetro medio estimado de la luz del segmento, calculada por el angiógrafo.

-Área de referencia. Área media estimada de la luz del segmento, calculada por el angiógrafo.

-Longitud de la placa.

-Volumen de la placa.

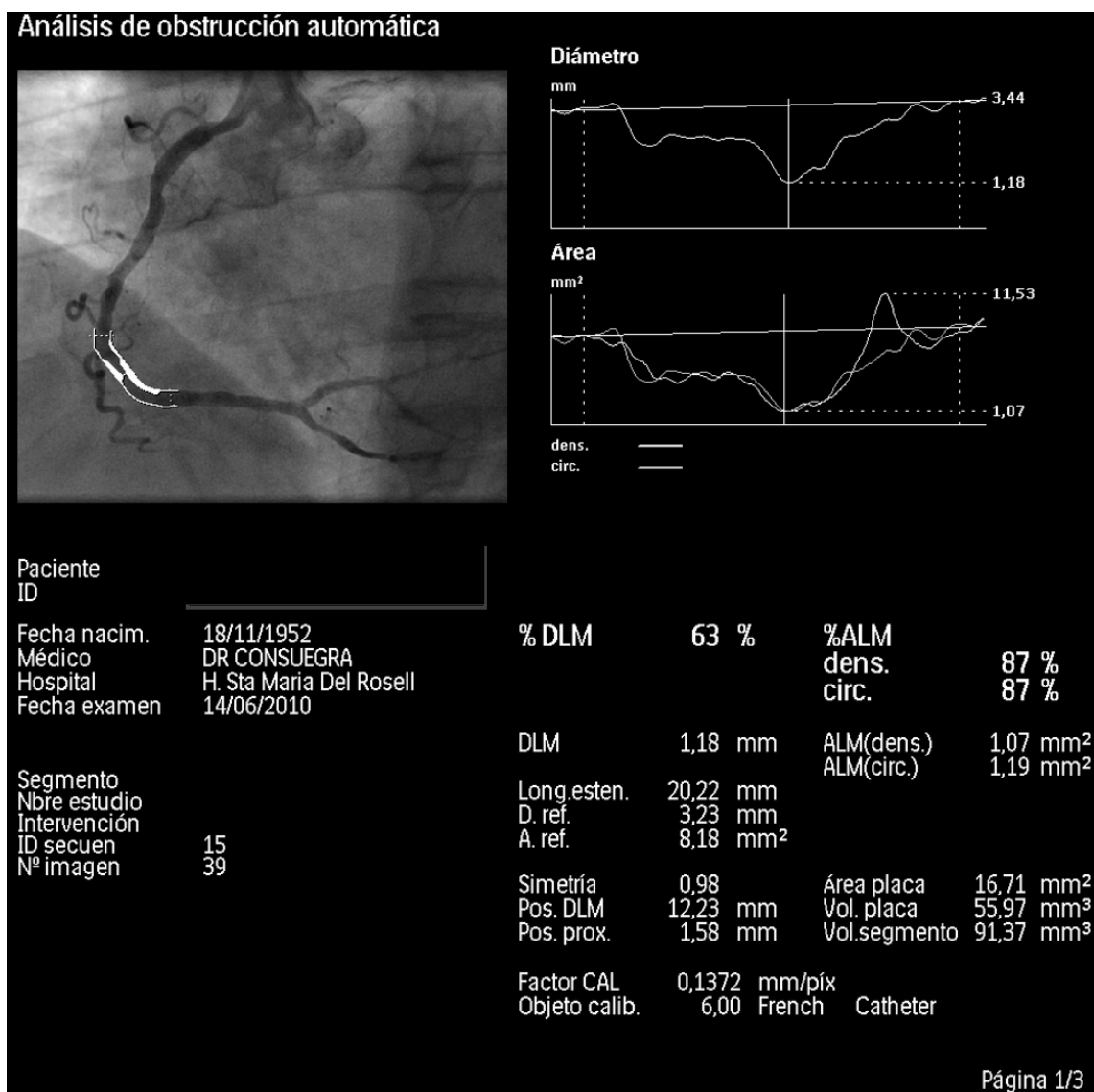
-Severidad de la estenosis en el punto máximo, expresada como porcentaje de la reducción del diámetro del vaso.

- Severidad de la estenosis en el punto máximo, expresada como porcentaje de la reducción del área del vaso.

-Área luminal mínima, calculada por contorno.

-Área luminal mínima, calculada por densitometría.

Ilustración 36.



Análisis cuantitativo QCA. Lesión severa en CD medio-distal.

Terminado el estudio hemodinámico diagnóstico, se procedió al estudio ecográfico de las placas seleccionadas.

Las ecografías intracoronarias fueron realizadas por los hemodinamistas: Picó, Consuegra y Cascón.

El ecógrafo utilizado fue el *Volcano s5 Imaging System*, con capacidad de aportar imágenes en escala de grises, histología virtual y cromaflow

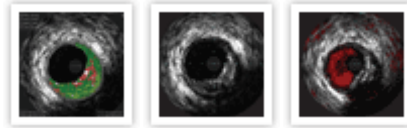


Ilustración 37.



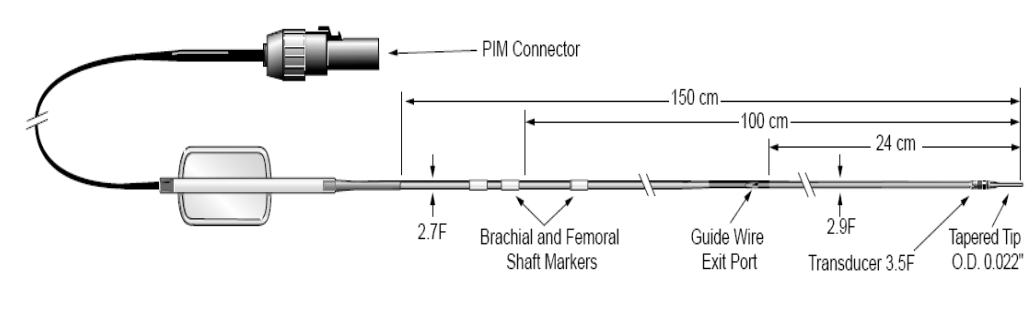
Para los últimos estudios se utilizó la consola que integra IVUS y guía de presión: Volcano s5/s5i Imaging System with IVUS & FFR. (Ilustración 38).

Ilustración 38



El catéter de ultrasonidos fue el electrónico: *Eagle Eye® Gold Catheter*, cuyos datos técnicos se exponen en la siguiente figura 39.

Ilustración 39.



La retirada automática se realizó a 1 mm por segundo, con el dispositivo *R100 Pull Back Device* (Ilustración 40)

Ilustración 40.



La sonda del ecógrafo intravascular electrónico está concebida de forma similar a catéter balón de angioplastia convencional, que en el extremo proximal se conecta a una plataforma con un motor automático que tracciona de él, y lo va retirando con una velocidad constante (0,5 ó 1 mm/seg), sin que el transductor del extremo distal vaya encapsulado en una vaina como ocurre en el ecógrafo mecánico. Esto ha generado dudas sobre la uniformidad del movimiento de la retirada que influye en la precisión de las medidas de longitud obtenidas del corte longitudinal del vaso, y por tanto del volumen, ya que aunque el motor proximal traccione con velocidad constante, la transmisión del movimiento al transductor de ultrasonidos distal se puede alterar si

éste se queda momentáneamente atascado en la placa ateromatosa, lo que origina un desplazamiento irregular (“a tirones”).

Ilustración 41.



Para tratar de aclarar las posibles dudas acerca de la precisión de la retirada automática a la hora de medir longitudes, en nuestro laboratorio realizamos un estudio que describimos a continuación:

Durante 2009, a todos los pacientes que requirieron estudio ecográfico intracoronario durante el intervencionismo se realizó histología virtual de la placa a tratar y posteriormente al implante de stent se volvió a pasar el ecógrafo midiendo la longitud del stent en el plano longitudinal, obtenida con retirada automática a 1 mm/seg, tomando como punto de medida del extremo distal “el fotograma” correspondiente en el corte transversal del vaso en la que se empiezan a ver struts en los 360 grados, y como punto del extremo proximal la imagen anterior a la que se dejan de ver .

Dicha longitud se comparó con la longitud real del stent implantado que aporta el fabricante y la diferencia entre ambas, se correlacionó con la composición histológica que presentaba la placa estudiada y tratada. Los resultados se detallan en el apartado correspondiente.

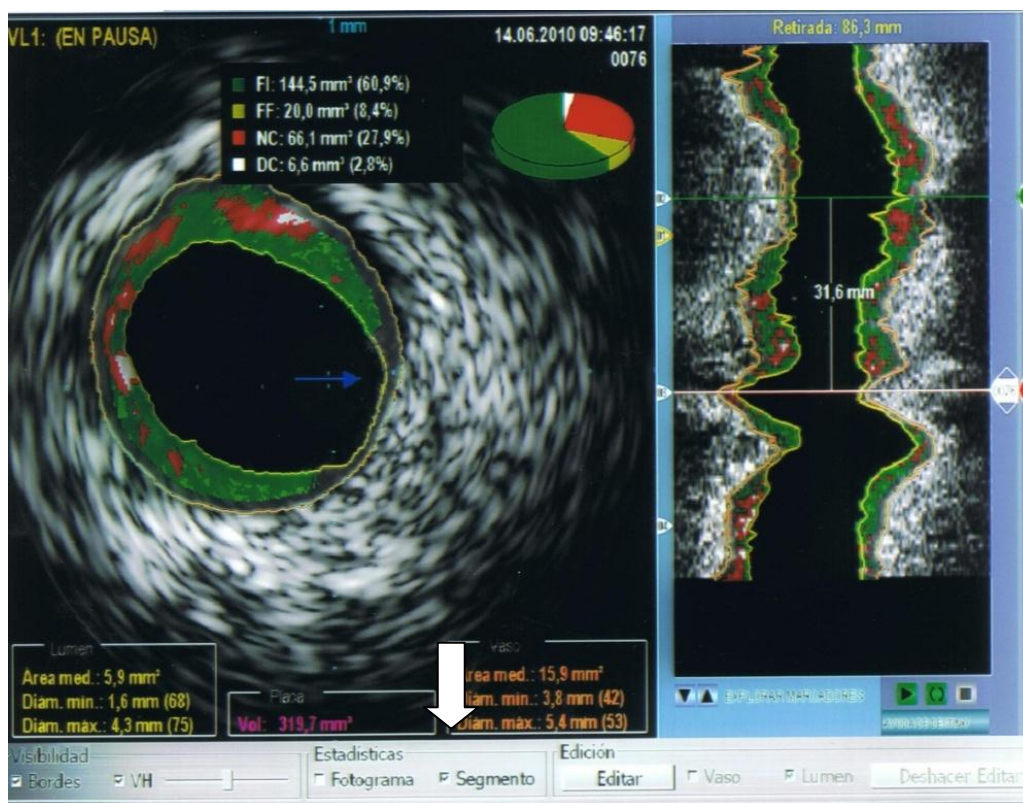
Todas las ecografías fueron analizadas por la misma persona, prescindiendo del sistema automático de detección de bordes de la consola por impreciso, por lo que se hizo una detección manual del contorno de la lámina elástica externa y del endotelio luminal en todos y cada uno de los fotogramas de toda la secuencia de cada placa. En término medio pudo haber unos 100 fotogramas por secuencia.

Los datos que se recogieron de la ecografía realizada sobre la placa de ateroma fueron:

Respecto al **segmento**:

- Área luminal media.
- Diámetro luminal mínimo.
- Diámetro luminal máximo.
- Volumen de la placa.
- Área media de la LEE.
- Diámetro de la LEE máximo.
- Diámetro de la LEE mínimo.
- Volumen de tejido fibroso.
- Porcentaje de tejido fibroso.
- Volumen de tejido fibro-graso.
- Porcentaje de tejido fibro-graso.
- Volumen de Núcleo Necrótico.
- Porcentaje de Núcleo Necrótico.
- Volumen de tejido calcificado.
- Porcentaje de tejido calcificado.
- Longitud de la placa.

Ilustración 42.



Valoración del segmento.

Placa de CD analizada por HV-IVUS. 31 mm de longitud. 319 mm cúbicos de volumen.

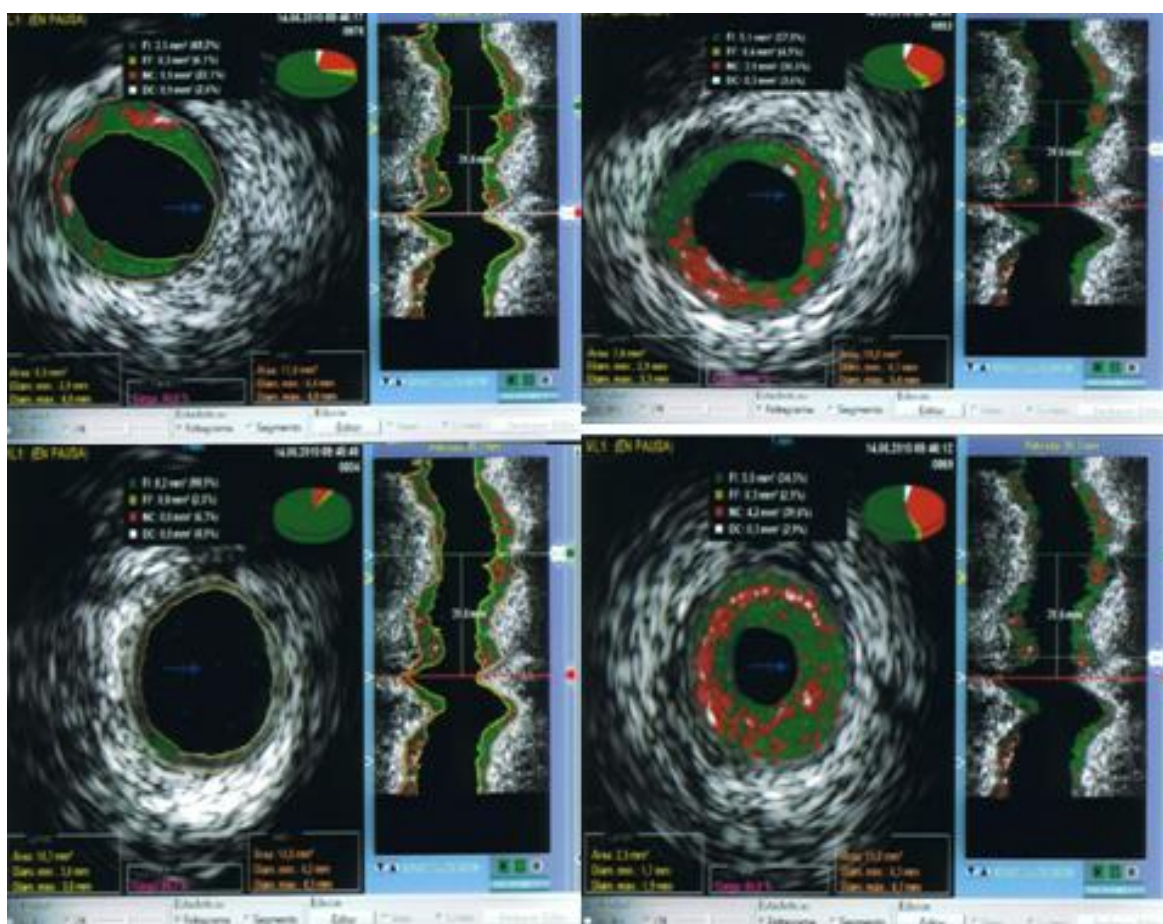
Se realizaron también tres cortes histológico-virtuales: uno al **inicio** de la placa, otro al **final**, y otro en la zona de **área luminal mínima** o máxima estenosis. Si la placa contenía un **Fibro Ateroma de Cápsula Fina** (TCFA) también se obtenía un cuarto corte a dicho nivel.

De cada uno de los cotes se documentaba:

- Área luminal.
- Diámetro luminal mínimo.
- Diámetro luminal máximo.
- Carga de placa.
- Área de la LEE.
- Diámetro máximo de la LEE.

- Diámetro mínimo de la LEE.
- Área de tejido fibroso.
- Porcentaje de tejido fibroso.
- Área de tejido fibro-graso.
- Porcentaje de tejido fibro-graso.
- Área de Núcleo Necrótico.
- Porcentaje de Núcleo Necrótico.
- Área de tejido calcificado.
- Porcentaje de tejido calcificado.

Ilustración 43.



Fotogramas de los cuatro cortes histológicos. Esquina superior izquierda a nivel del comienzo de la placa. Esquina inferior izquierda al final de la placa. Esquina superior derecha a nivel del TCFA. Esquina inferior derecha a nivel del área luminal mínima.

Se midió también la distancia desde el inicio de la placa al lugar de máxima estenosis y al lugar que contenía un TCFA.

Mediante un transportador de ángulos, se midió el ángulo en el que la superficie del Núcleo Necrótico del Fibroateroma contactaba con la luz del vaso. Pasó a denominarse ARCO del TCFA.

También se midieron los grados máximos de calcio de la placa, presencia o ausencia de nódulos calcificados e índice de remodelado.

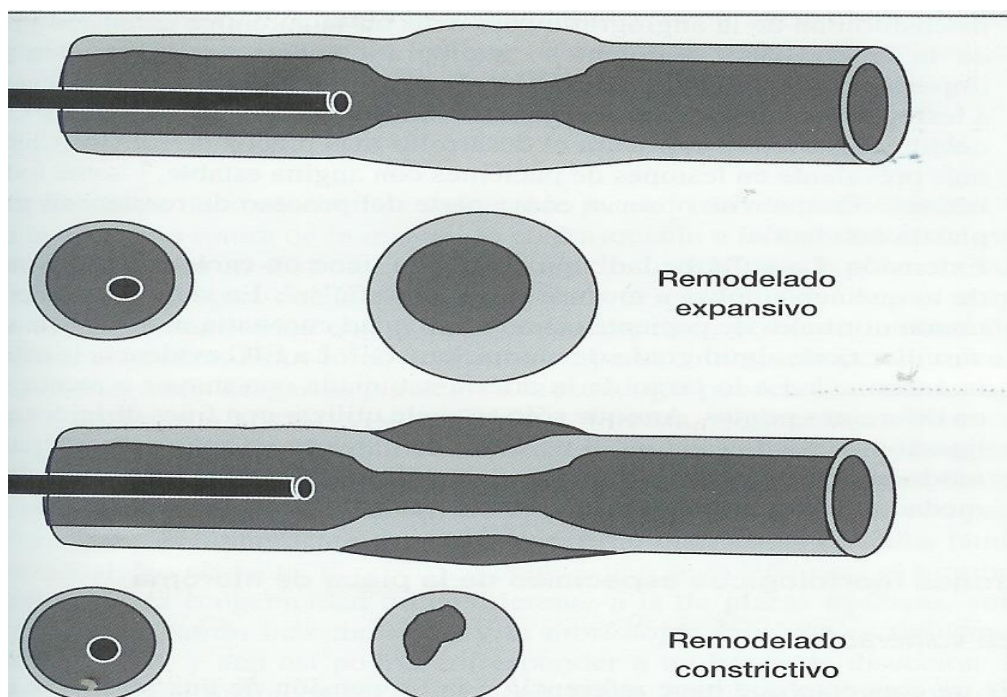
Por **nódulo calcificado** consideramos una masa de tejido cálcico, redondeada, superficial, protruyendo en la luz del vaso^{77 78}.

Por **remodelado arterial** entendemos el proceso por el cual la arteria ve modificado su tamaño como resultado de la acumulación de placa en su pared. El proceso puede conducir a un incremento del tamaño (remodelado positivo o expansivo) o a una reducción del mismo (remodelado negativo o constrictivo)⁷⁹

Fue descrito por Glagov Et al⁸⁰

El remodelado expansivo explicará por qué la luz arterial no se reduce hasta que existe un acúmulo de placa significativo⁸¹. Se asocia frecuentemente a lesiones inestables que protagonizan síndromes coronarios agudos. El remodelado negativo explicará el desarrollo más precoz de estenosis luminal. Es más prevalente en lesiones de pacientes con angina estable, y sobre todo en diabéticos. También se observa como parte del proceso de re-estenosis tras angioplastia con balón.

Ilustración 44.



Se calcula dividiendo el área de LEE en la zona de la lesión, por el área LEE en la zona de referencia. Lo que no queda muy claro es qué valor considerar como referencia. Algunos autores abogan por el área de LEE en la zona sana distal. Otros en la proximal, y otros la media aritmética de las dos.⁸² En el presente estudio se calculó de esta última forma, considerando remodelado positivo al mayor de 1,05 y negativo al igual o menor de 0,95.

En cada placa se estudió la ausencia o presencia de **fibroateroma de cápsula fina(TCFA)**.

Por fibroateroma (F.A.) entendemos una cápsula de tejido fibrótico, envolviendo a un núcleo necrótico superior al 5% del total del volumen de la placa.

Nosotros consideramos TCFA a la placa que presenta un porcentaje de núcleo necrótico confluyente mayor del 10%, en contacto con la luz del vaso (sin que se aprecie entre ambos, tejido fibroso alguno) en dos fotogramas consecutivos en una retirada a 1 mm/seg.

En ausencia de TCFA, a la placa se le asignó un 0.

En su presencia se le asignó un I,II,III,IVa o IVb según la siguiente clasificación comunicada en el TCT de 2005 por el Dr. Bernard De Bruyne, de Bélgica:

TCFA I: menos de un 5% de calcio.

TCFA II: más de un 5% de calcio.

TCFA III: múltiples estratos.

TCFA IVa: Núcleo necrótico mayor del 20%, calcio mayor del 5%. Remodelado mayor a 1,05 y carga de placa mayor del 50%

TCFA IVb: Núcleo necrótico mayor del 20%, calcio mayor del 5%. Remodelado mayor a 1,05 y carga de placa menor del 50%.

Estos criterios se tenían que cumplir en DOS fotogramas consecutivos.

Ilustración 45.

CLASIFICACION DE LA PLACA

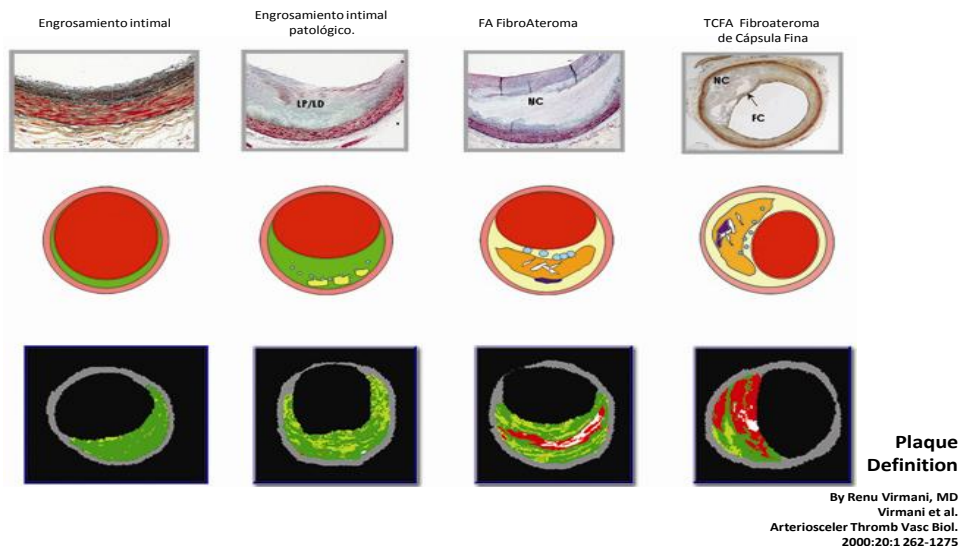
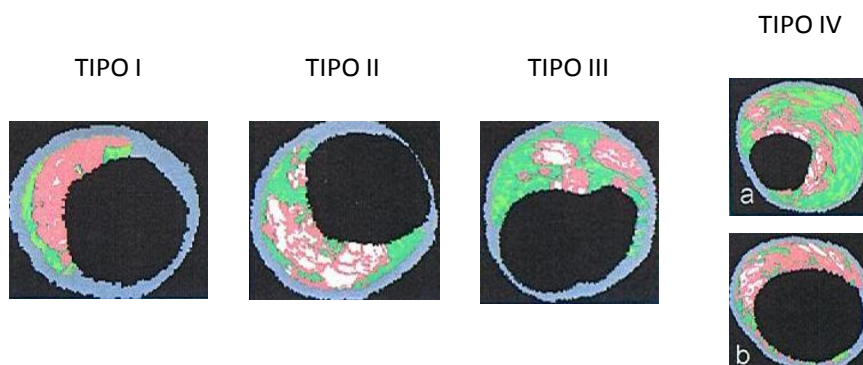


Ilustración 46.

CLASIFICACIÓN DE LA PLACA

FIBRO ATEROMA CAPSULA FINA (TCFA)



En este punto, si la placa no se trataba con un stent debido a no considerarse inestable, ni severa, se seguiría su evolución posterior mediante la valoración de la situación clínica del paciente obtenida por entrevista telefónica. Entraría en el grupo de PLACA NO TRATADA.

Si la placa se trataba, pasaba al grupo de PLACA TRATADA, y tras implantar el stent correspondiente se realizaba otro estudio IVUS con croma-flow (ver página 64), obteniéndose los siguientes valores:

- Modelo del stent.
- Plataforma del stent. (acero o cromo-cobalto)
- Diámetro del stent.
- Longitud del stent.

-Presión de implantación del stent.

-Duración de implantación del stent.

-Diámetro teóricamente alcanzado por el stent.

Viene dado por el fabricante en unas tablas, según la presión a la que se implanta el stent

-Área teóricamente alcanzada por el stent.

Calculada según la fórmula del área del círculo $\pi \times r^2$

-Volumen teóricamente alcanzado por el stent.

Calculado según la fórmula del volumen del cilindro, que se obtiene de multiplicar el área de la base por la altura. $V = \pi \times r^2 \times \text{longitud del stent}$

Se analizaron tres cortes de esta nueva secuencia IVUS:

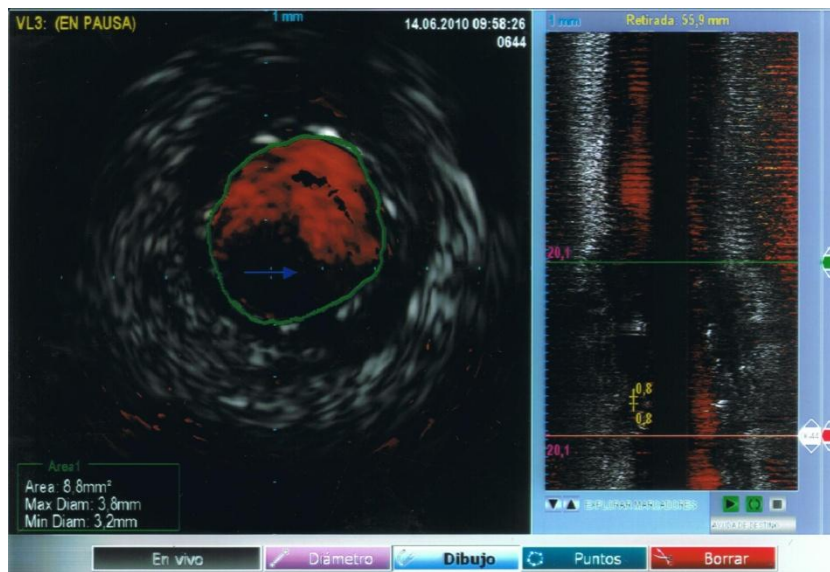
- uno a nivel del **extremo proximal del stent**,

-otro a nivel **distal** y

-otro en la **zona de menor área alcanzada**.

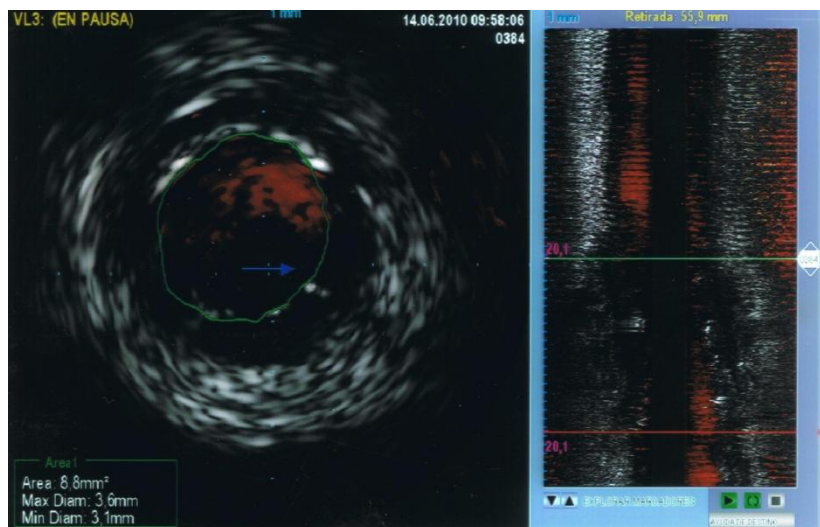
En ellos se midió el diámetro luminal máximo, mínimo y área luminal.

Ilustración 47.



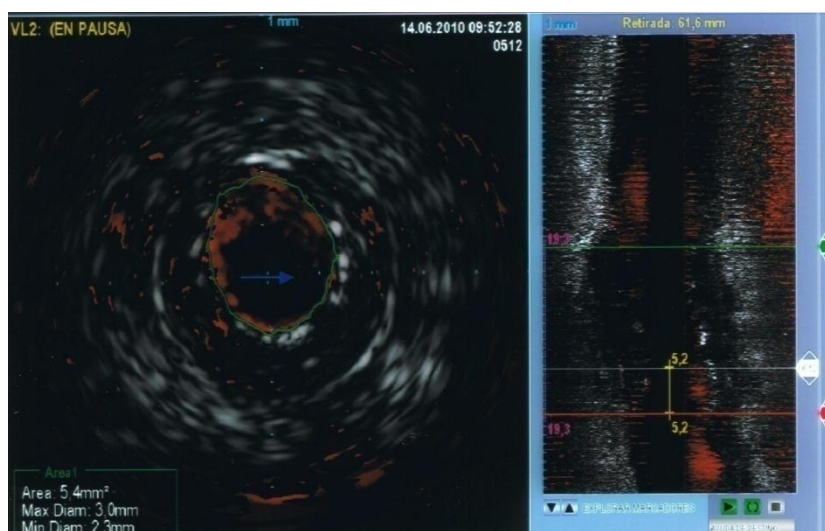
Área del stent en su extremo proximal.

Ilustración 48.



Área del stent en su extremo distal.

Ilustración 49.



Área del stent en la zona menos expandida.

También se calculó:

-Longitud del stent obtenida por IVUS.

Con retirada automática a 1 mm por segundo. Avanzando de distal a proximal, se considera el extremo distal del stent el fotograma donde se empiezan a ver struts en los 360 grados de circunferencia. Se considera extremo proximal el fotograma anterior al que dejan de verse en los 360 grados.

-Distancia desde el inicio del stent a la zona menos expandida.

-Porcentaje de expansión del stent respecto al área.

Se dividió el área luminal mínima del stent medida por IVUS, por el área teórica del stent a esa presión de implantación facilitada por el fabricante, y se multiplicó por 100.

-Porcentaje de expansión del stent respecto al volumen.

Se dividió el volumen real del stent implantado, por el volumen teórico del stent, multiplicado por 100.

Para obtener el volumen real del stent implantado, nos basamos en una aproximación intuitiva propia, del comportamiento del mismo al ser implantado en una lesión. Si inflamamos un stent en vacío, adquiere forma de cilindro, cuyo volumen es fácil de calcular con su diámetro y su longitud. Sin embargo, tras realizar numerosos estudios IVUS intrastent, comprobamos que al implantarlo, hay una zona menos expandida que se sitúa justo a nivel de la zona más dura de la lesión, mientras que los extremos del stent que se expanden en territorio arterial sano a un lado y a otro de la lesión alcanzan mayor área. Además nos dimos cuenta que la expansión no es completamente circunferencial en ningún punto. Podemos ver siempre un diámetro mayor y uno menor, como corresponde a las elipses. Por tanto hemos considerado que un stent desplegado en una lesión adquiere la forma de un “diábolo”, o dicho de manera técnica, de dos conos elípticos rectos truncados, unidos por la base menor. El volumen de dicha figura geométrica viene dado por la siguiente fórmula:

$$V = \frac{\pi \times h \times \left(a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + \sqrt{a_1 \times b_1 \times a_2 \times b_2} \right)}{3}$$

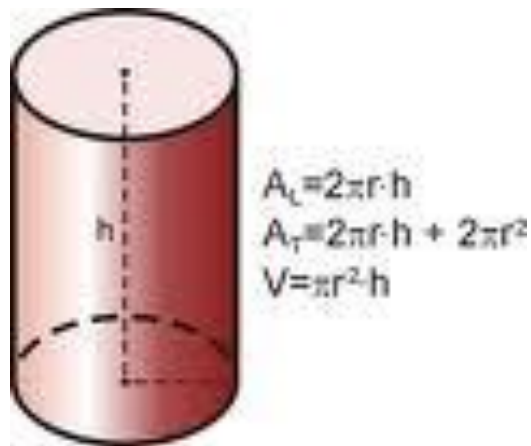
donde “h” es la altura, a_1 y b_1 los radios máximo y mínimo de la elipse que forma una base (base mayor), y a_2 y b_2 los radios máximo y mínimo de la elipse que forma la otra base (base menor).

Esto que parece complicado y engorroso, es fácil de obtener con tan solo delimitar el lumen del stent en su porción proximal, distal y en la zona menos expandida. El “software“ proporciona los diámetros máximos y mínimos de dichas superficies delimitadas. También hay que medir la distancia desde el inicio del stent a la zona de menor lumen, que correspondería con la altura del primer cono, y la longitud total del stent mediada por IVUS, que restada a la anterior nos daría la altura del segundo cono. Se tuvo en cuenta también la pequeña discordancia que hay entre la altura real del stent y la medida por IVUS, debido al sistema de retirada automática del catéter que puede no avanzar siempre homogéneamente. Por ello, mediante sencilla “regla de tres” se adecuaron las medidas reales a las virtuales, para que la longitud real del stent y la suma de las alturas de los dos conos obtenida por IVUS coincidiesen, y así la comparación de volúmenes fuese más exacta.

La fórmula nos devuelve el volumen de la suma de los dos conos elípticos rectos truncados, esto es, el volumen del diábolo, que es la forma que adquiere el stent en condiciones reales.

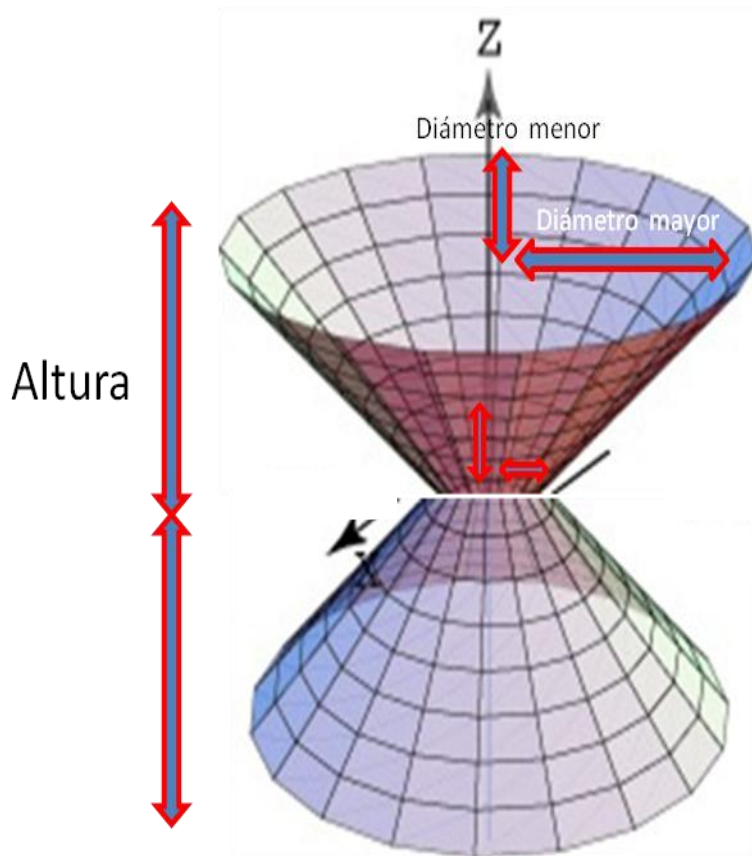
Para obtener el volumen teórico, utilizamos la fórmula del cilindro, cuyos datos de altura y radio nos los aporta el fabricante del stent con su longitud y diámetro alcanzado según la presión de inflado.

Ilustración 50.



FORMA DEL STENT EN CONDICIONES IDEALES

Ilustración 51.



FORMA DEL STENT EN CONDICIONES REALES

En total se registraron 198 variables por CADA placa incluida.

El tiempo empleado para obtener todos los datos relativos a CADA placa rondó en torno a las 5 horas.

Ilustración 52.



Análisis estadístico.

Los datos se introdujeron en la base de datos File Maker Pro 10, versión en español (Inc, Santa Clara, California 95054). De aquí se exportaron al programa de tratamiento estadístico SPSS, versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) para su posterior análisis y a Excel versión 2007, Microsoft Office, para la obtención de gráficos.

Las variables categóricas fueron expresadas como porcentaje y las continuas como media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico.

La comprobación de la distribución normal de una variable se realizó mediante los test de Kolmogorov y Shapiro Wilk.

Las variables cuantitativas continuas se compararon mediante el test “T de Student” en el caso de que fueran dos grupos, o mediante ANOVA en el caso de más grupos.

El análisis posterior de los diferentes grupos entre sí se realizó mediante el test de “Bonferroni”.

Si el tamaño de la muestra de alguno de los grupos fuera inferior a 30 y la variable no tuviese una distribución normal, se utilizó para su comparación el test No paramétrico de “U de Mann Whitney” en el caso de ser dos grupos o el de “Kruskal-Wallis” en el caso de más de dos.

El test de Leven fue utilizado para estudiar la igualdad de varianzas.

Las variables cuantitativas independientes se compararon mediante el test de Chi cuadrado.

Se utilizó la curva ROC para determinar sensibilidad y especificidad de las variables.

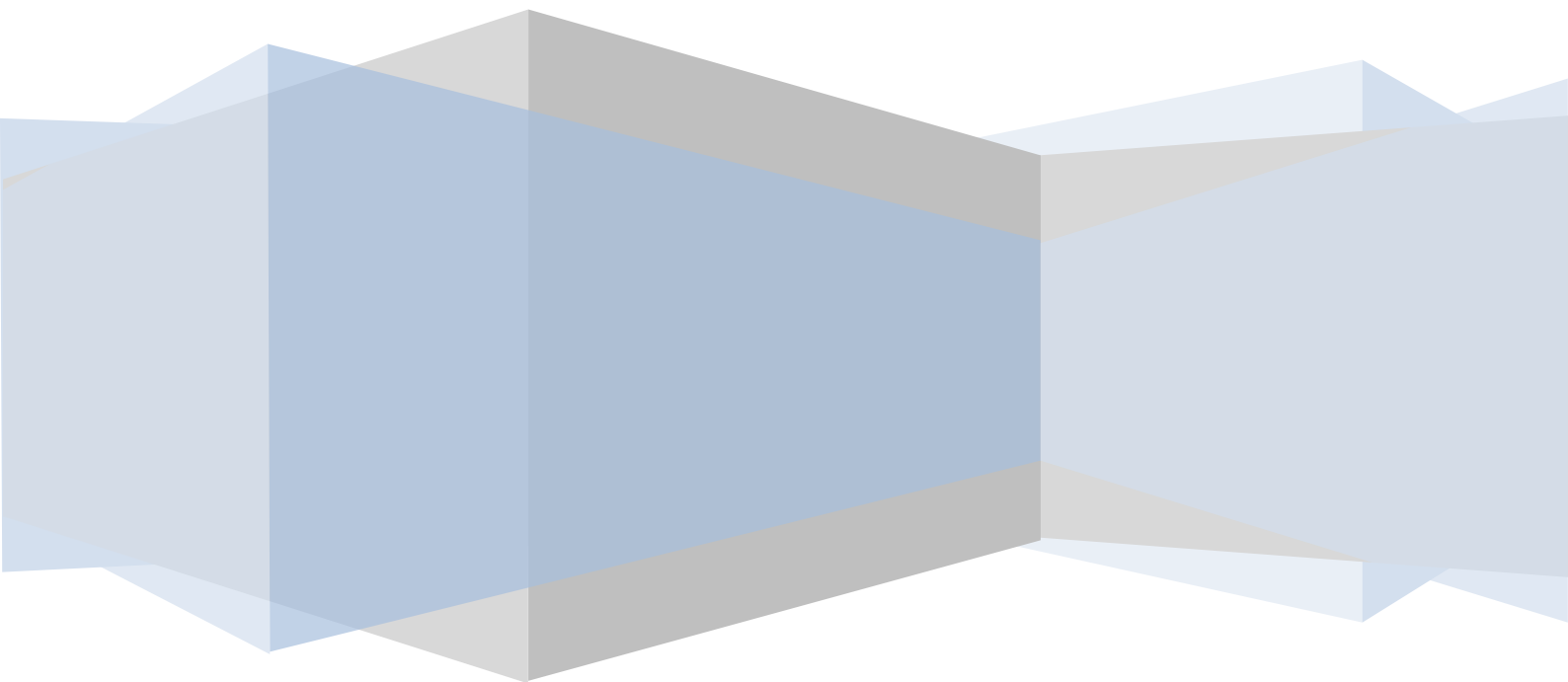
El Valor Predictivo Positivo se calculó dividiendo en el número de sucesos positivos reales por el número de sucesos en los que la variable resultaba positiva.

El análisis de regresión fue logística binaria en caso de variable categórica dicotómica.

Se utilizó regresión lineal simple si la variable era cuantitativa.

La significación estadística se consideró para un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS.



1) ANÁLISIS DE LOS DATOS DE LA RETIRADA AUTOMÁTICA DE LA SONDA IVUS ELECTRÓNICA.

2) ANÁLISIS DE LOS COMPONENTES TISULARES Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

3) ANÁLISIS DE LAS PLACAS INESTABLES.

4) ANÁLISIS DE LOS FIBROATEROMAS DE CÁPSULA FINA. (T.C.F.A.)

5) CAPTURA DE UNA PLACA VULNERABLE.

6) ANÁLISIS DE NODULOS CALCIFICADOS.

7) ANÁLISIS DE LA EXPANSIÓN.

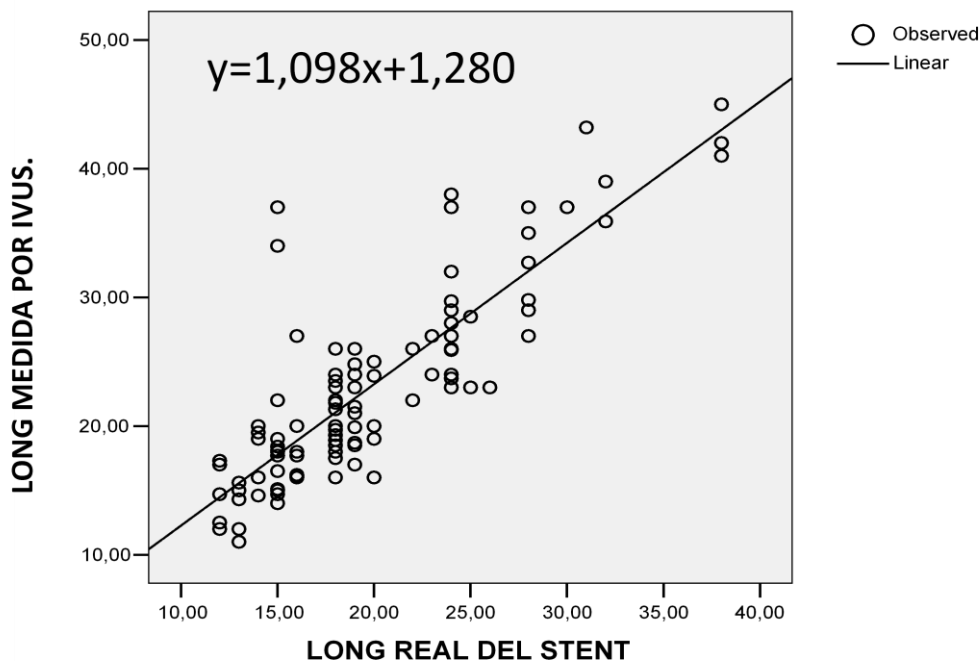
8) ANÁLISIS DEL SEGUIMIENTO.

1) ANÁLISIS DE LOS DATOS DE LA RETIRADA AUTOMÁTICA DE LA SONDA IVUS ELECTRÓNICA.

Se obtuvieron datos de 119 pacientes. Se restó la longitud real del stent de la obtenida por ecografía apreciándose una mediana de diferencias de 2,6 mm (rango intercuartílico 0,5-5mm). La mediana de la diferencia porcentual fue del 14,2% (rango intercuartílico 2,7-23,7 unidades porcentuales) (esto es, una mediana de error de 1,42 mm por cada 10 mm de longitud real del stent).

Se obtuvo una ecuación de regresión ($y=1,098x+1,280$) que relacionó la longitud medida por ecografía respecto de la real con un estadístico $R^2 = 0.71$.

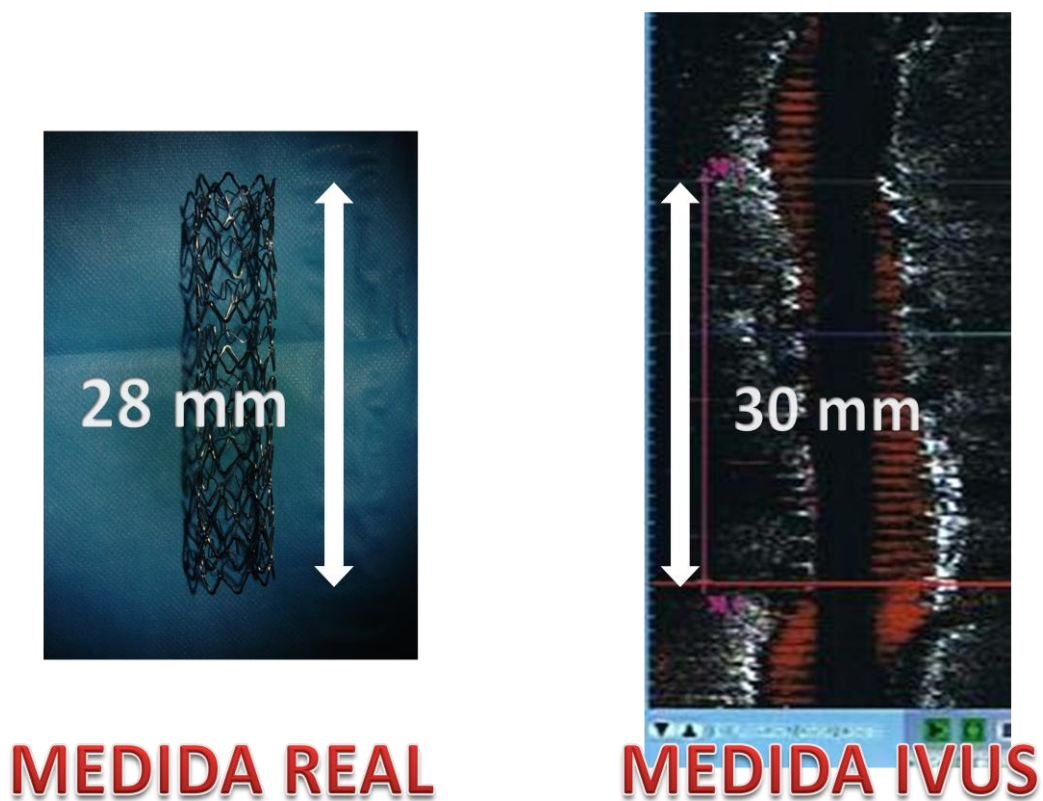
Ilustración 53.



Al correlacionar las diferencias con la composición histológica de la placa se obtuvieron unos coeficientes de correlación de 0,092 (p 0,5) con relación al porcentaje de tejido fibroso, -0,2 (p 0,1) con relación al fibrograso , 0,18 (p 0,19) con respecto al núcleo necrótico y 0,09 (p 0,4) relativo al calcio.

Gracias a estos datos podemos concluir que la retirada automática de la sonda del ecógrafo electrónico supone una herramienta útil en la medida de distancias mostrando una correlación aceptable con medidas objetivas. La composición de la placa (estudiada por histología virtual), no influye en la precisión de la medida.

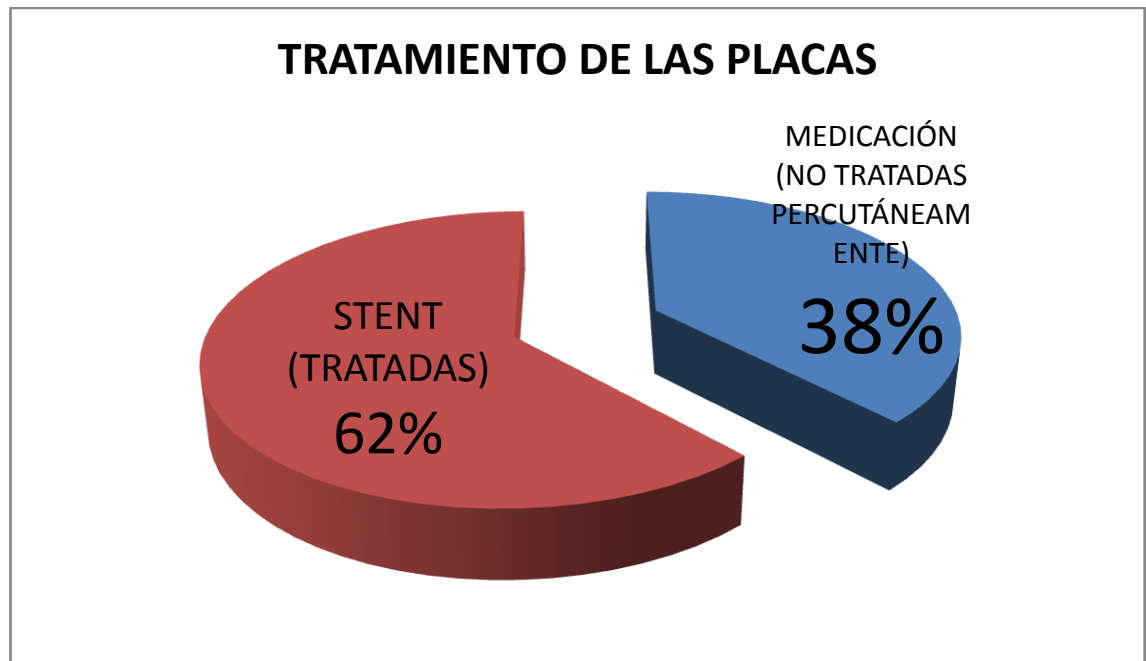
Ilustración 54.



2) ANÁLISIS DE LOS COMPONENTES TISULARES Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

El número de placas estudiadas durante este periodo de más de dos años fue de 253. De ellas 157 (62%) fueron tratadas con stent y 96 (38%) no.

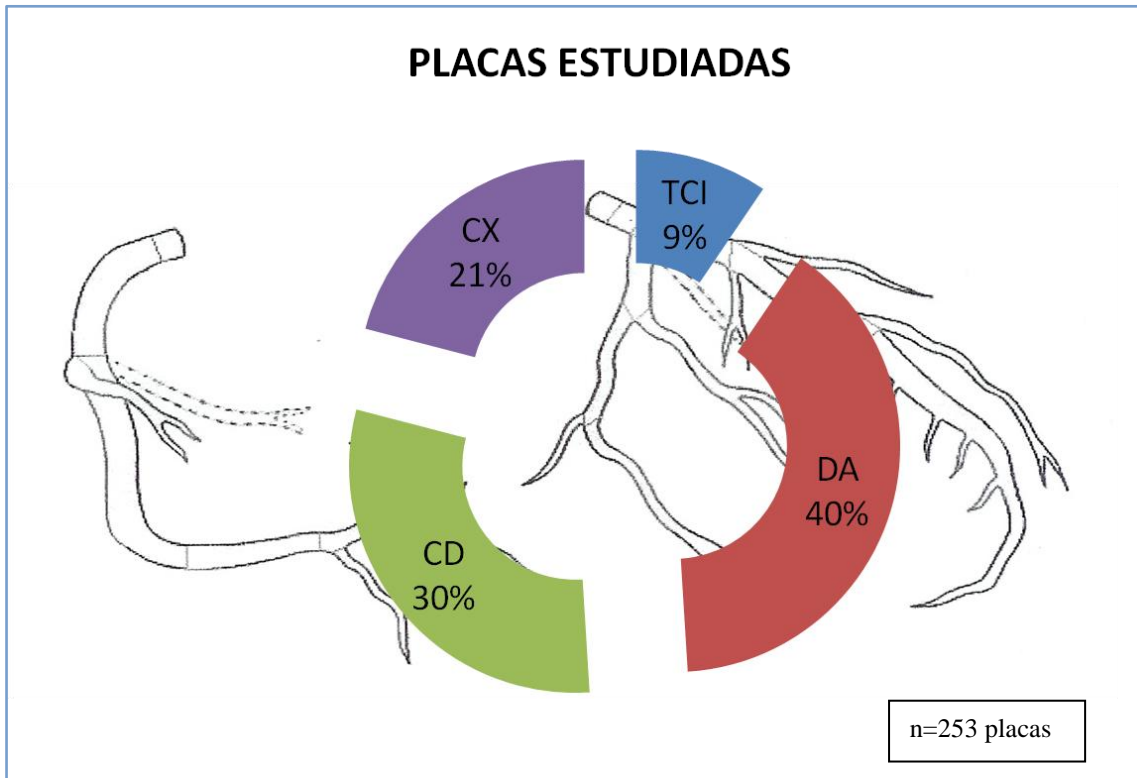
Ilustración 55.



El número de pacientes incluidos fue de 185. Por tanto se estudió una media de 1,36 placas por paciente.

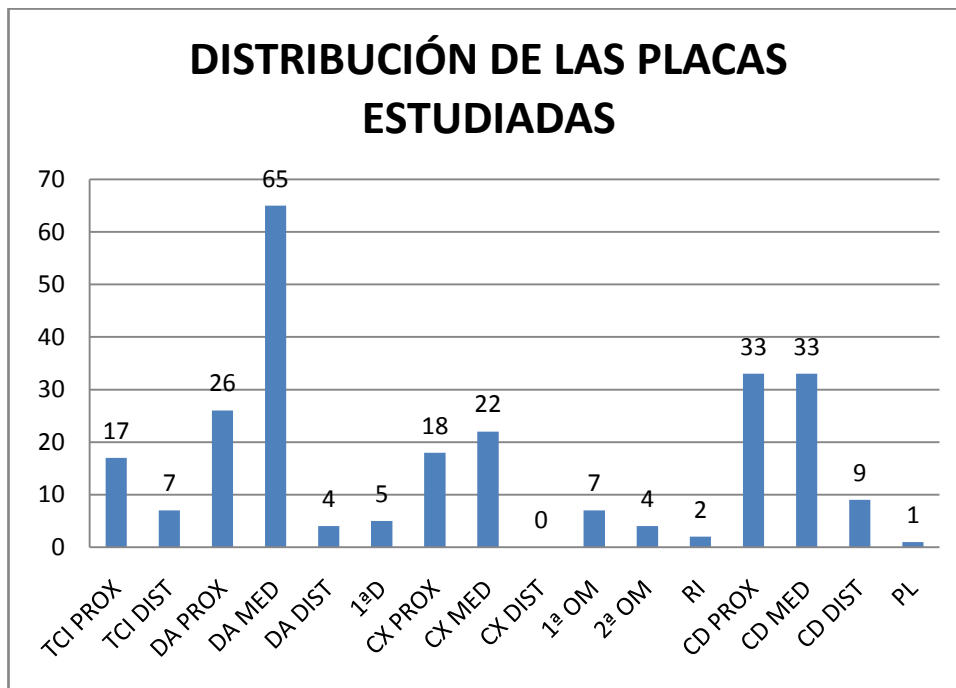
Se obtuvieron placas de todas las principales arterias coronarias, localizándose el 9% de ellas en el Tronco de la Coronaria Izquierda, el 40% de las placas en la Descendente Anterior, el 21% en la Circunfleja y el 30% en la Coronaria Derecha.

Ilustración 56.



Se estudiaron placas tanto en segmentos proximales, como medios, como distales, habiendo eso sí, un predominio de los segmento proximales y mediales de DA y CD.

Ilustración 57.



Las variables PESO, TALLA, Índice de Masa Corporal y EDAD presentaron una distribución NO normal.

La media de edad de los pacientes estudiados fue de 61 años, con una talla media de 1,6 metros, un peso de 82 kilogramos y un Índice de Masa Corporal de 28.

La mediana de edad de los pacientes estudiados fue de 64 años, con una talla media de 1,7 metros, un peso de 81 kilogramos y un Índice de Masa Corporal de 28.

Tabla 7. TEST DE NORMALIDAD

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PESO	,061	251	,025	,991	251	,136
TALLA	,145	251	,000	,974	251	,000
IMC	,071	251	,004	,984	251	,007
EDAD	,093	251	,000	,968	251	,000

Tabla 8.

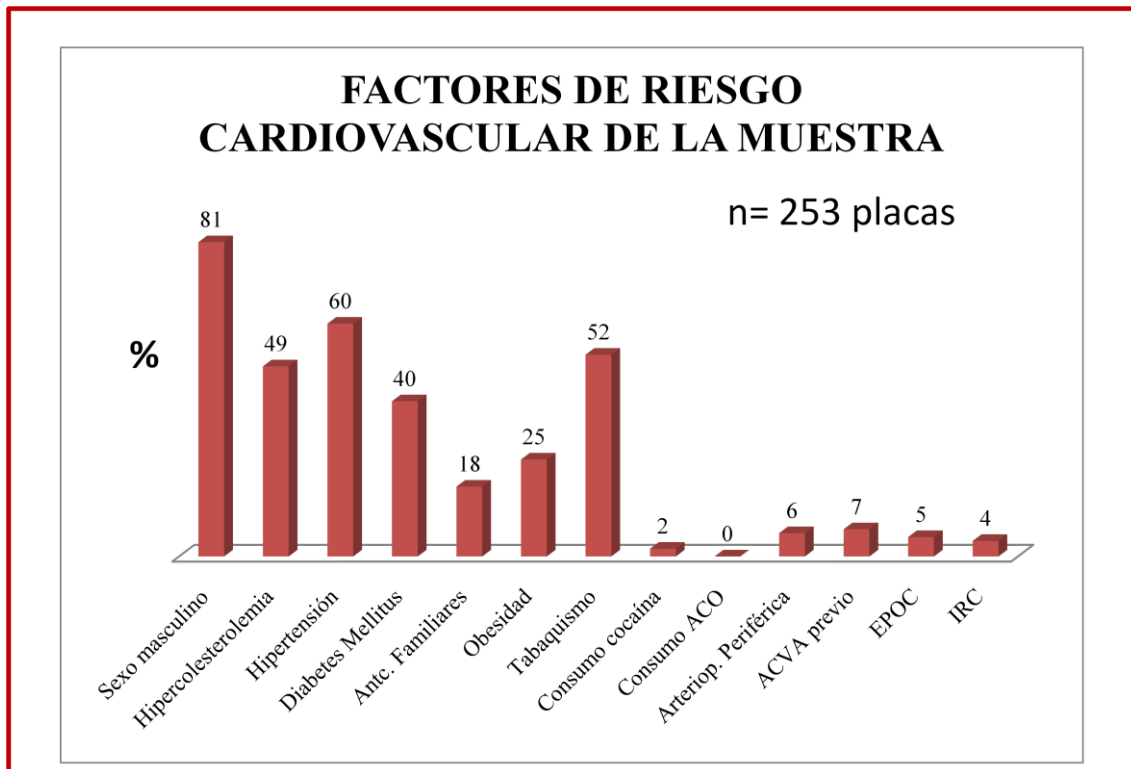
		PESO	TALLA	IMC	EDAD
N	Válidos	185	185	185	185
	Perdidos	0	0	0	0
Media		81,44	1,6788	28,8809	61,90
Mediana		81,00	1,7000	28,1250	64,00
Moda		90	1,70	31,14	60
Std. Deviación		13,567	,08077	4,37852	12,053
Rango		73	,48	24,46	55
Mínimo		47	1,48	18,13	35
Máximo		120	1,96	42,59	90
Percentiles	25	72,00	1,6200	26,0845	52,50
	50	81,00	1,7000	28,1250	64,00
	75	90,00	1,7200	31,2450	71,00

De las 253 placas estudiadas, el 81% correspondían a varones y el 19% a mujeres. El 49% pertenecían a pacientes con hipercolesterolemia, el 60% a pacientes con hipertensión, el 40% a pacientes con diabetes mellitus, el 18% a pacientes con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, el 25% a pacientes obesos, el 52% a pacientes fumadores, el 2% a consumidores de cocaína, 0% a consumidores de anticonceptivos orales, 6% a pacientes con arteriopatía periférica, 7% a pacientes con ACVA previo, 5% a pacientes con EPOC y 4% a pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.

Tabla 9.

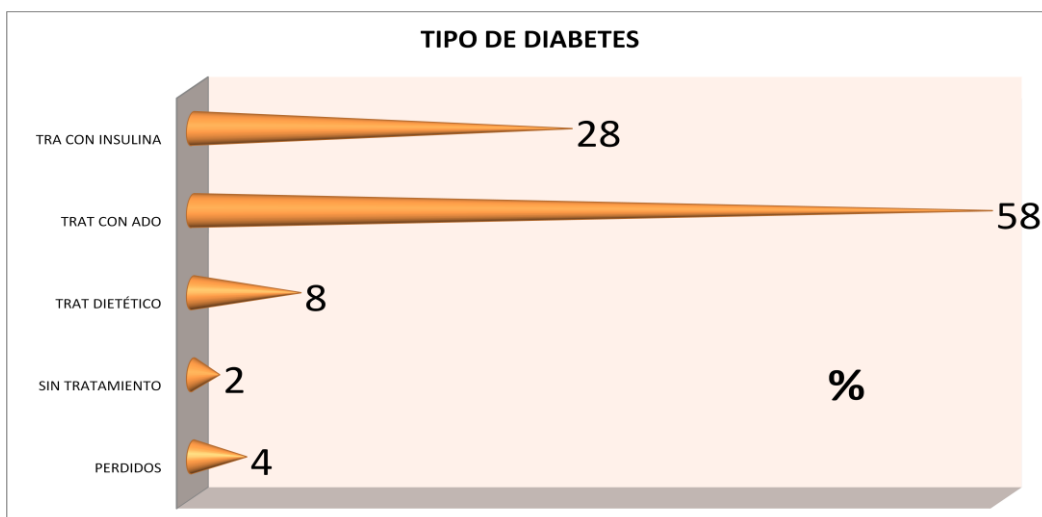
FACTORES DE RIESGO n=253	PERDIDOS	%		SI	%	NO	%
Sexo masculino	0	0		206	81	47	19
Hipercolesterolemia	12	5		123	49	118	46
Hipertensión	9	4		153	60	91	36
Diabetes Mellitus	13	5		101	40	139	55
Antc. Familiares	17	7		46	18	190	75
Obesidad	13	5		63	25	177	70
Tabaquismo	12	5		133	52	108	43
Consumo cocaína	0	0		6	2	247	98
Consumo ACO	0	0		0	0	0	0
Arteriop. Periférica	19	8		15	6	219	86
ACVA previo	19	7		17	7	217	86
EPOC	0	0		13	5	240	95
IRC	0	0		10	4	243	96

Ilustración 58.



De las 253 placas, 101 pertenecían a pacientes con diabetes mellitus. De ellas el 58% correspondían a pacientes con DM en tratamiento con AntiDiabéticos Orales, el 28% a pacientes diabéticos con insulina, el 8% estaban con tratamiento dietético y el 2% sin tratamiento para la diabetes.

Ilustración 59.



Comparando la composición de las placas entre los diferentes **sexos**, se objetivó ausencia de diferencias estadísticamente significativas.

Ilustración 60. FT:Fibrótico, FG:FibroGraso, CN: Núcleo Necrótico, CA:calcio

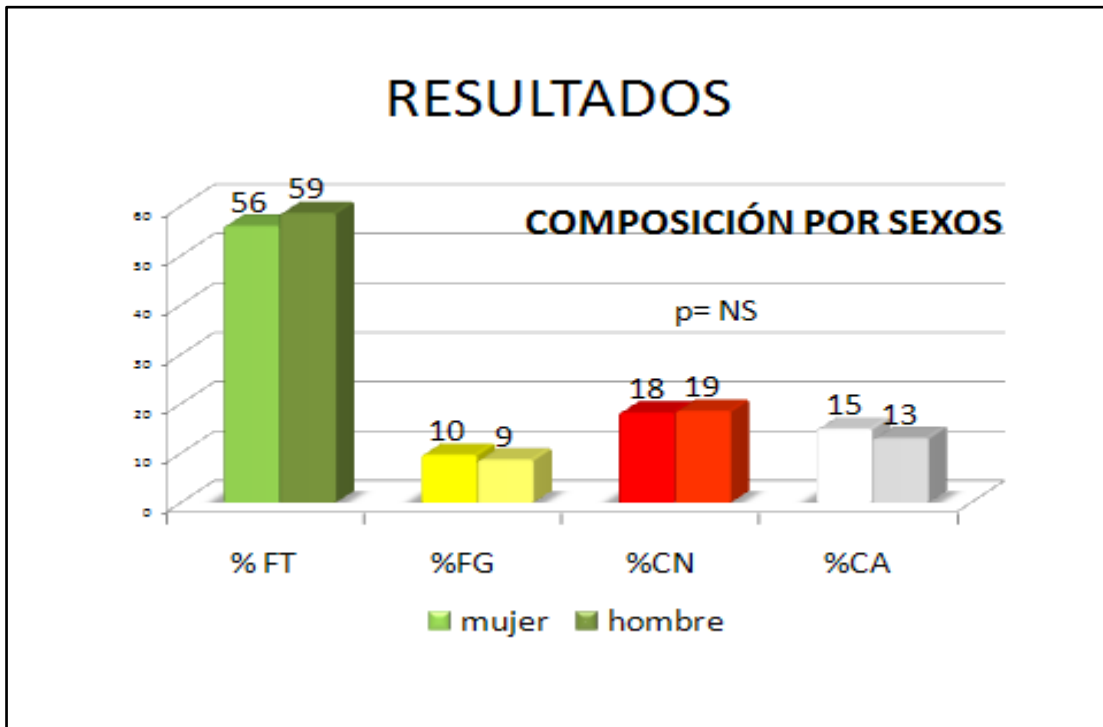


Tabla 10.

Group Statistics

	SEXOCOD	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SEGPORVERDE	MUJER	47	56,0213	15,98843	2,33215
	HOMBRE	206	58,6738	13,34954	,93011
SEGPORAMARILLO	MUJER	47	9,6723	5,28820	,77136
	HOMBRE	206	8,6689	3,81889	,26607
SEGPORROJO	MUJER	47	18,2043	8,73650	1,27435
	HOMBRE	206	18,5621	8,02712	,55928
SEGPORBLANCO	MUJER	47	14,9191	11,39835	1,66262
	HOMBRE	206	13,0136	9,26882	,64579

Tabla 11.

		Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
SEGPORVERDE	Equal variances assumed	3,262	,072	-1,183	251	,238	-2,65251	2,24222	-7,06848	1,76346	
	Equal variances not assumed			-1,056	61,448	,295	-2,65251	2,51078	-7,67239	2,36737	
SEGPORAMARILLO	Equal variances assumed	2,503	,115	1,504	251	,134	1,00341	,66721	-,31064	2,31746	
	Equal variances not assumed			1,230	57,415	,224	1,00341	,81596	-,63028	2,63709	
SEGPORROJO	Equal variances assumed	,760	,384	-,271	251	,786	-,35788	1,31935	-2,95629	2,24053	
	Equal variances not assumed			-,257	64,886	,798	-,35788	1,39167	-3,13734	2,42158	
SEGPORBLANCO	Equal variances assumed	3,087	,080	1,216	251	,225	1,90556	1,56707	-1,18072	4,99184	
	Equal variances not assumed			1,068	60,617	,290	1,90556	1,78363	-1,66150	5,47261	

Comparando la composición de las placas por grupos de **edad**, en menores de 50 años o mayores, se apreciaron diferencias en cuanto al porcentaje de tejido fibrograso, mayor en el grupo de más edad. El tejido fibroso y el núcleo necrótico son mayores en las placas jóvenes, pero sin que la diferencia alcance significación. Sorprendentemente, el tejido cálcico tampoco es mayor en las placas de pacientes de más edad.

Ilustración 61.

RESULTADOS

COMPOSICIÓN TISULAR DE LA PLACA POR EDADES

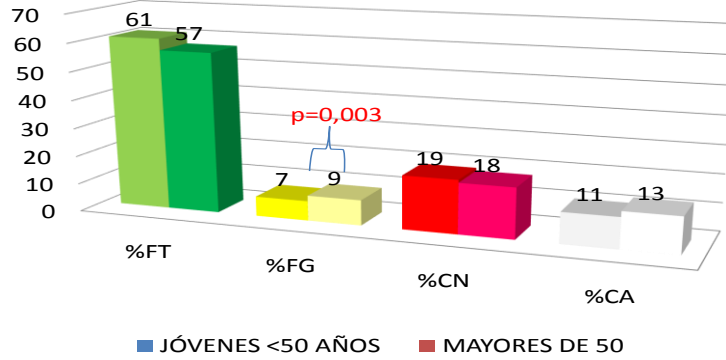


Tabla 12.

Group Statistics

	JOVEN50	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SEGPORVERDE	VIEJO	204	57,4843	13,56618	,94982
	JOVEN	49	61,0816	14,92319	2,13188
SEGPORAMARILLO	VIEJO	204	9,2373	4,08069	,28571
	JOVEN	49	7,2653	4,03276	,57611
SEGPORROJO	VIEJO	204	18,3152	7,68895	,53833
	JOVEN	49	19,2469	9,88408	1,41201
SEGPORBLANCO	VIEJO	204	13,8162	9,66492	,67668
	JOVEN	49	11,5000	9,73912	1,39130

Tabla 13.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
SEGPORVERDE	Equal variances assumed	1,054	,306	-1,634	251	,103	-3,59732	2,20119	-7,93247	,73783
	Equal variances not assumed			-1,541	68,311	,128	-3,59732	2,33390	-8,25416	1,05952
SEGPORAMARILLO	Equal variances assumed	,067	,796	3,044	251	,003	1,97195	,64775	,69623	3,24767
	Equal variances not assumed			3,066	73,463	,003	1,97195	,64306	,69046	3,25343
SEGPORROJO	Equal variances assumed	7,184	,008	-,718	251	,473	-,93174	1,29732	-3,48677	1,62328
	Equal variances not assumed			-,617	62,655	,540	-,93174	1,51115	-3,95186	2,08838
SEGPORBLANCO	Equal variances assumed	,008	,930	1,504	251	,134	2,31618	1,53987	-,71654	5,34889
	Equal variances not assumed			1,497	72,436	,139	2,31618	1,54713	-,76766	5,40001

La presencia de **diabetes** no supuso ninguna diferencia en cuanto a la composición de las placas. Ni siquiera encontramos diferencias al comparar placas de diabéticos insulin-dependientes con el resto de placas.

Ilustración 62.

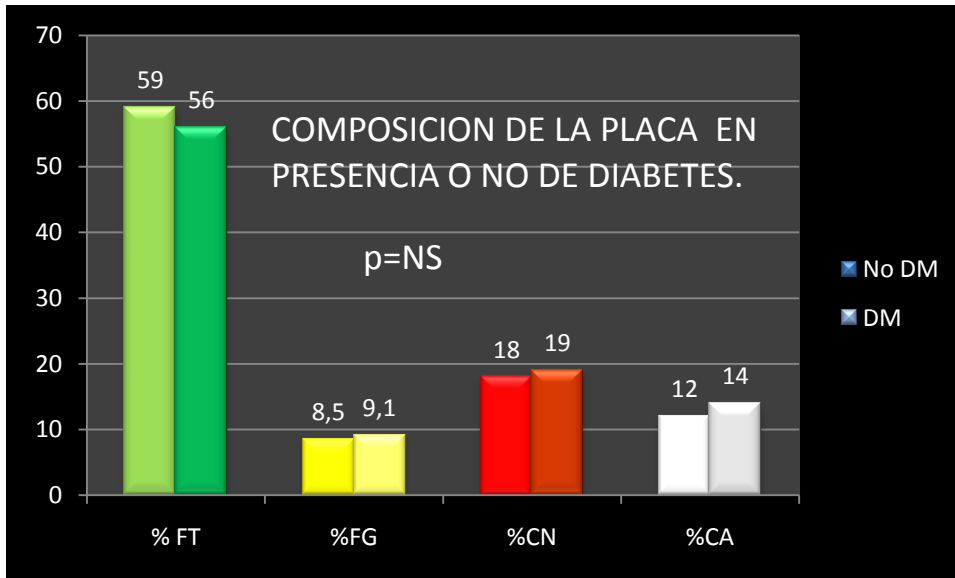


Tabla 14.

Group Statistics

	DM	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SEGPORVERDE	0	139	59,3022	15,16176	1,28600
	1	101	56,5525	12,07560	1,20157
SEGPORAMARILLO	0	139	8,5504	4,23889	,35954
	1	101	9,1465	3,95046	,39309
SEGPORROJO	0	139	18,2820	8,75311	,74243
	1	101	19,0960	7,43794	,74010
SEGPORBLANCO	0	139	12,8245	9,98037	,84652
	1	101	14,0238	9,43772	,93909

Tabla 15.

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
SEGPORVERDE	Equal variances assumed	9,537	,002	1,508	238	,133	2,74968	1,82375	-,84306	6,34243
	Equal variances not assumed			1,562	235,957	,120	2,74968	1,75999	-,71762	6,21699
SEGPORAMARILLO	Equal variances assumed	,001	,977	-1,107	238	,270	-,59617	,53871	-1,65742	,46507
	Equal variances not assumed			-1,119	223,803	,264	-,59617	,53271	-1,64595	,45360
SEGPORROJO	Equal variances assumed	2,400	,123	-,757	238	,450	-,81403	1,07556	-2,93286	1,30481
	Equal variances not assumed			-,777	232,163	,438	-,81403	1,04831	-2,87944	1,25139
SEGPORBLANCO	Equal variances assumed	,765	,383	-,940	238	,348	-1,19930	1,27559	-3,71219	1,31359
	Equal variances not assumed			-,949	222,220	,344	-1,19930	1,26431	-3,69088	1,29228

Las placas de los pacientes **hipertensos** presentan mayor proporción de tejido fibrograso y mayor cantidad de calcio con respecto a las de los no hipertensos.

Ilustración 63.

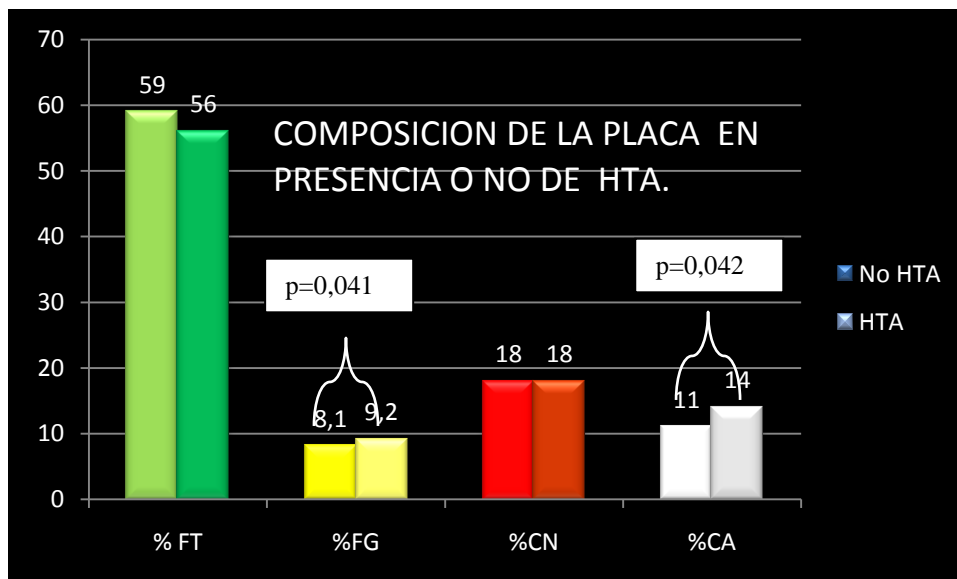


Tabla 16.

Group Statistics

	HTA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SEGPORVERDE	0	91	59,9429	13,44501	1,40942
	1	153	56,6340	14,12713	1,14211
SEGPORAMARILLO	0	91	8,1505	3,44378	,36101
	1	153	9,2752	4,50891	,36452
SEGPORROJO	0	91	18,9956	8,63940	,90566
	1	153	18,4725	7,88941	,63782
SEGPORBLANCO	0	91	11,8659	8,62120	,90375
	1	153	14,4993	10,34595	,83642

Tabla 17.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
SEGPORVERDE	Equal variances assumed	1,269	,261	1,801	242	,073	3,30887	1,83711	-3,0990	6,92764
	Equal variances not assumed			1,824	196,768	,070	3,30887	1,81408	-,26866	6,88640
SEGPORAMARILLO	Equal variances assumed	4,632	,032	-2,050	242	,041	-1,12461	,54871	-2,20547	-,04376
	Equal variances not assumed			-2,192	227,223	,029	-1,12461	,51303	-2,13553	-,11370
SEGPORROJO	Equal variances assumed	,216	,643	,483	242	,629	,52306	1,08240	-1,60908	2,65519
	Equal variances not assumed			,472	175,810	,637	,52306	1,10771	-1,66307	2,70918
SEGPORBLANCO	Equal variances assumed	6,362	,012	-2,042	242	,042	-2,63341	1,28943	-5,17336	-,09347
	Equal variances not assumed			-2,139	216,263	,034	-2,63341	1,23141	-5,06050	-,20632

La presencia de **dislipemia** no supuso ninguna diferencia en cuanto a la composición de la placa, ni siquiera en lo que al tejido fibrograso se refiere.

Ilustración 64.

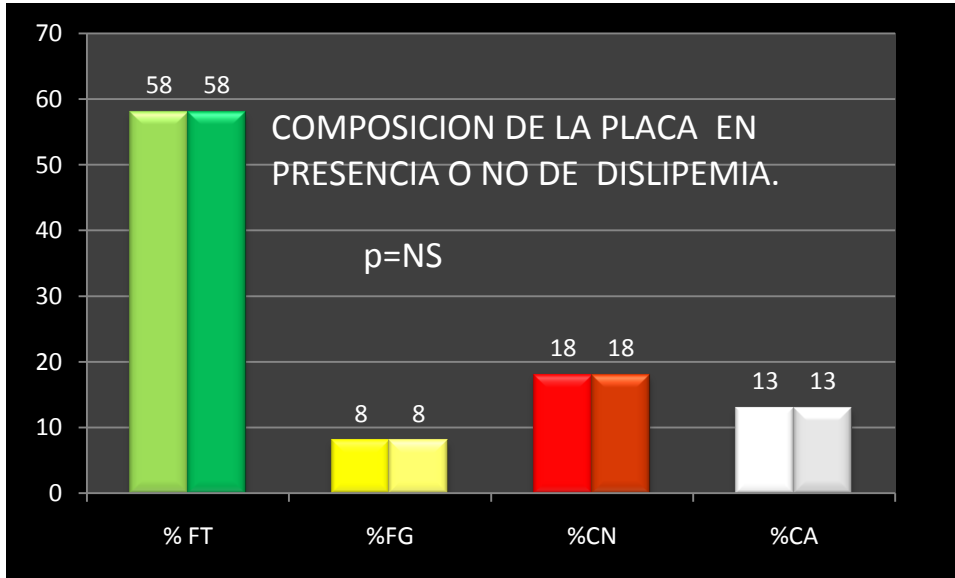


Tabla 18.

	DL	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SEGPORVERDE	0	118	58,0000	14,34734	1,32078
	1	123	58,1447	13,54805	1,22159
SEGPORAMARILLO	0	118	8,7390	4,07248	,37490
	1	123	8,9472	4,29453	,38722
SEGPORROJO	0	118	18,8466	8,88374	,81781
	1	123	18,4065	7,50474	,67668
SEGPORBLANCO	0	118	13,4288	10,20334	,93929
	1	123	13,3301	9,40674	,84818

Tabla 19.

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
SEGPORVERDE	Equal variances assumed	,910	,341	-,081	239	,936	-,14472	1,79695	-3,68459	3,39516
	Equal variances not assumed			-,080	236,687	,936	-,14472	1,79909	-3,68899	3,39956
SEGPORAMARILLO	Equal variances assumed	,021	,886	-,386	239	,700	-,20817	,53957	-1,27110	,85475
	Equal variances not assumed			-,386	238,969	,700	-,20817	,53898	-1,26992	,85358
SEGPORROJO	Equal variances assumed	7,811	,006	,416	239	,678	,44011	1,05778	-1,64366	2,52387
	Equal variances not assumed			,415	229,073	,679	,44011	1,06147	-1,65138	2,53160
SEGPORBLANCO	Equal variances assumed	1,005	,317	,078	239	,938	,09873	1,26344	-2,39016	2,58763
	Equal variances not assumed			,078	235,459	,938	,09873	1,26557	-2,39456	2,59203

No hubo diferencias en la composición de las placas entre los pacientes fumadores y los No fumadores.

Ilustración 65.

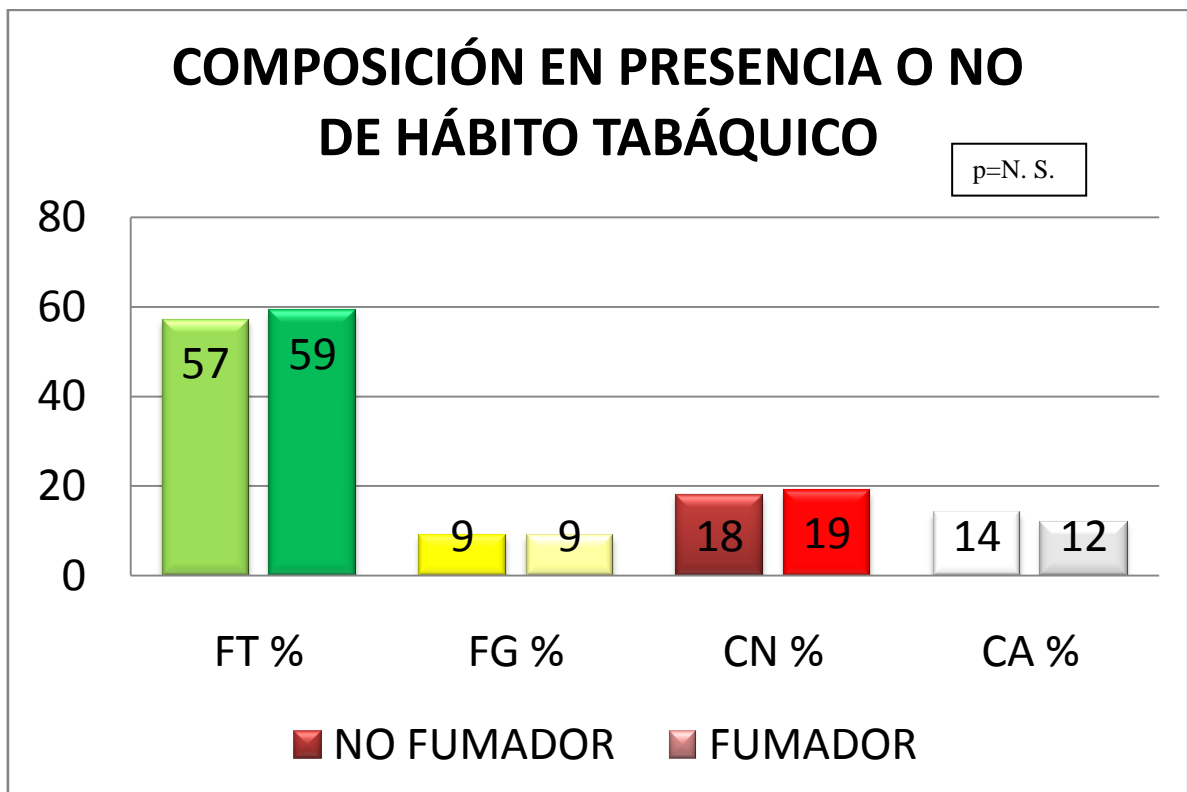


Tabla 20.

Group Statistics

TABQUISMO		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SEGPORVERDE	0	108	57,2593	14,65578	1,41025
	1	133	59,1940	13,11806	1,13748
SEGPORAMARILLO	0	108	9,1722	4,52482	,43540
	1	133	8,5248	3,86357	,33501
SEGPORROJO	0	108	17,9861	7,77903	,74854
	1	133	19,0932	8,50486	,73746
SEGPORBLANCO	0	108	14,3880	10,86388	1,04538
	1	133	12,1880	8,43554	,73145

Tabla 21.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
SEGPORVERDE	Equal variances assumed	1,848	,175	-1,080	239	,281	-1,93473	1,79110	-5,46308	1,59363
	Equal variances not assumed			-1,068	217,045	,287	-1,93473	1,81182	-5,50573	1,63628
SEGPORAMARILLO	Equal variances assumed	,894	,345	1,198	239	,232	,64741	,54048	-,41729	1,71211
	Equal variances not assumed			1,178	211,195	,240	,64741	,54937	-,43554	1,73036
SEGPORROJO	Equal variances assumed	,657	,418	-1,044	239	,298	-1,10712	1,06058	-3,19639	,98215
	Equal variances not assumed			-1,054	235,598	,293	-1,10712	1,05079	-3,17727	,96303
SEGPORBLANCO	Equal variances assumed	7,299	,007	1,769	239	,078	2,19999	1,24335	-,24934	4,64933
	Equal variances not assumed			1,724	198,793	,086	2,19999	1,27587	-,31598	4,71596

No hubo diferencias en la composición de las placas entre los pacientes **obesos** con Índice de Masa Corporal mayor de 30 y los No obesos.

Ilustración 66.

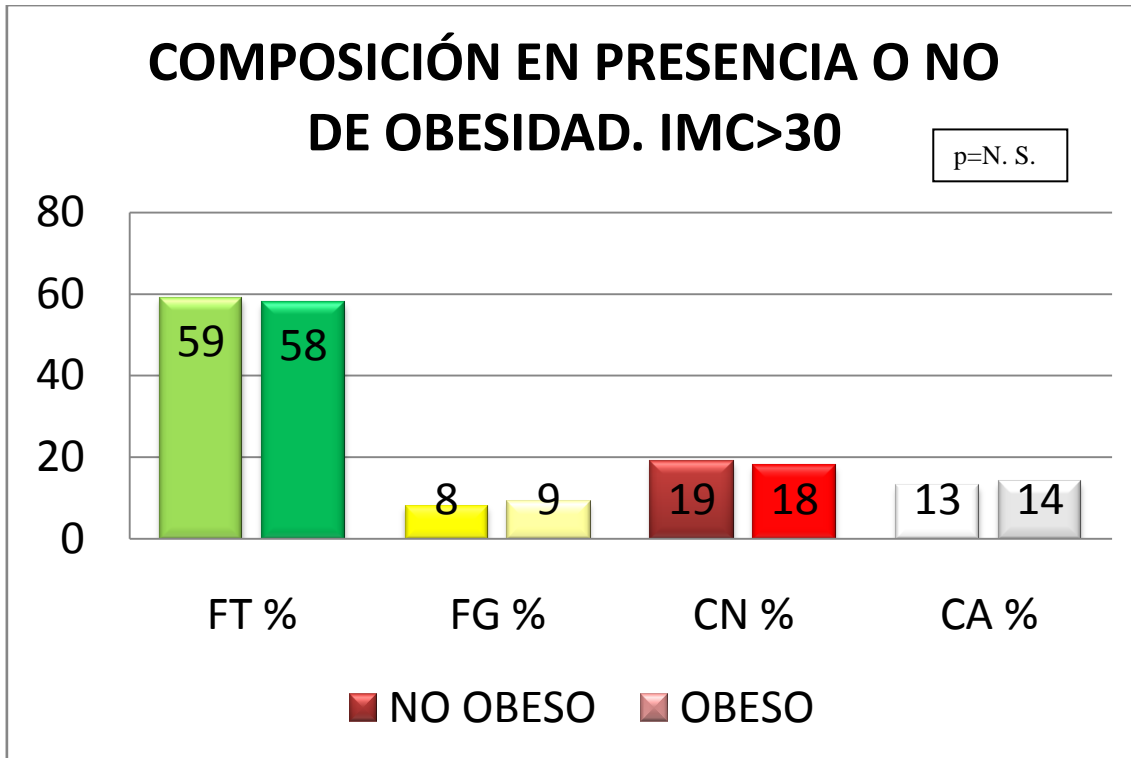


Tabla 22.

Group Statistics

	OBESIDAD_CODI	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SEGPORVERDE	0	139	58,5381	13,82038	1,17223
	1	112	57,5804	14,06461	1,32898
SEGPORAMARILLO	0	139	8,4727	4,61224	,39120
	1	112	9,2473	3,41931	,32309
SEGPORROJO	0	139	18,9856	8,57417	,72725
	1	112	18,0482	7,56332	,71467
SEGPORBLANCO	0	139	12,9590	9,31400	,79000
	1	112	13,9580	10,24316	,96789

Tabla 23.

		Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
SEGPORVERDE	Equal variances assumed	,008	,928	,541	249	,589	,95777	1,76874	-2,52583	4,44138	
	Equal variances not assumed			,540	236,004	,589	,95777	1,77209	-2,53337	4,44891	
SEGPORAMARILLO	Equal variances assumed	5,012	,026	-1,480	249	,140	-,77466	,52356	-1,80583	,25651	
	Equal variances not assumed			-1,527	247,376	,128	-,77466	,50738	-1,77399	,22467	
SEGPORROJO	Equal variances assumed	1,739	,188	,907	249	,365	,93740	1,03346	-1,09805	2,97284	
	Equal variances not assumed			,919	246,932	,359	,93740	1,01963	-1,07088	2,94568	
SEGPORBLANCO	Equal variances assumed	1,215	,271	-,808	249	,420	-,99904	1,23664	-3,43464	1,43656	
	Equal variances not assumed			-,800	227,092	,425	-,99904	1,24936	-3,46087	1,46279	

Se encontraron diferencias significativas entre el volumen de tejido cálcico de las placas de los pacientes con **insuficiencia renal crónica** respecto a los que no la padecían.

Ilustración 67.

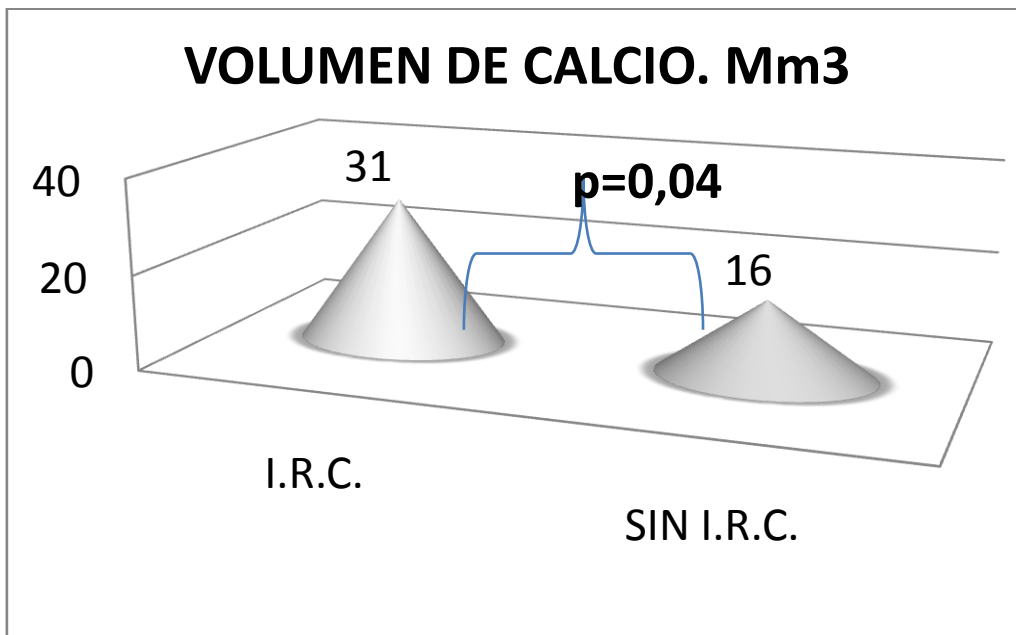


Tabla 24.

Test Statistics ^a	
	SEGVOL BLANCO
Mann-Whitney U	751,500
Wilcoxon W	29912,500
Z	-2,016
Asymp. Sig. (2-tailed)	,044

a. Grouping Variable: IRC

3) ANÁLISIS DE LAS PLACAS INESTABLES.

De las 253 placas, 73 (29%) fueron consideradas estables atendiendo a criterios clínicos, electrocardiográficos y analíticos. 99 (39%) fueron placas inestables, causantes de Síndromes Coronarios Agudos y 81 (32%) fueron placas en principio estables en pacientes inestables.

Ilustración 68.

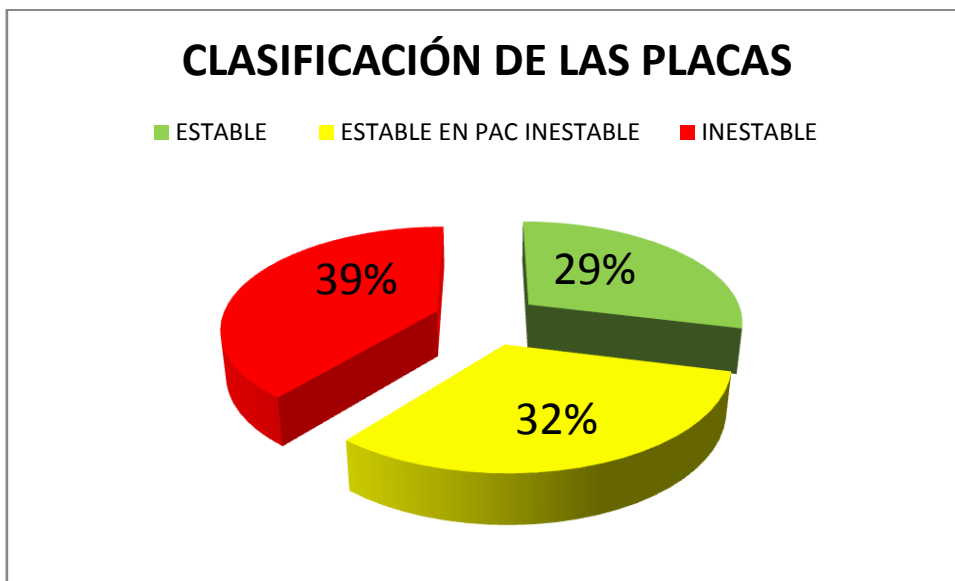


Tabla 25.

PLACA_SEGURA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ESTABLE SEGURA	73	28,9	28,9	28,9
ESTABLE EN PAC INESTABLE	81	32,0	32,0	60,9
INESTABLE SEGURA	99	39,1	39,1	100,0
Total	253	100,0	100,0	

Comparando la proporción de cada uno de los cuatro componentes tisulares de cada tipo de placa, vimos que no se apreciaban diferencias significativas entre ellos. Las placas estables tenían un 18% de Núcleo Necrótico y las inestables un 19%. (p NS.).

Tampoco había diferencias en la proporción de tejido fibrótico, ni fibrograso, ni cálcico, entre los diferentes tipos de placa.

Ilustración 69.

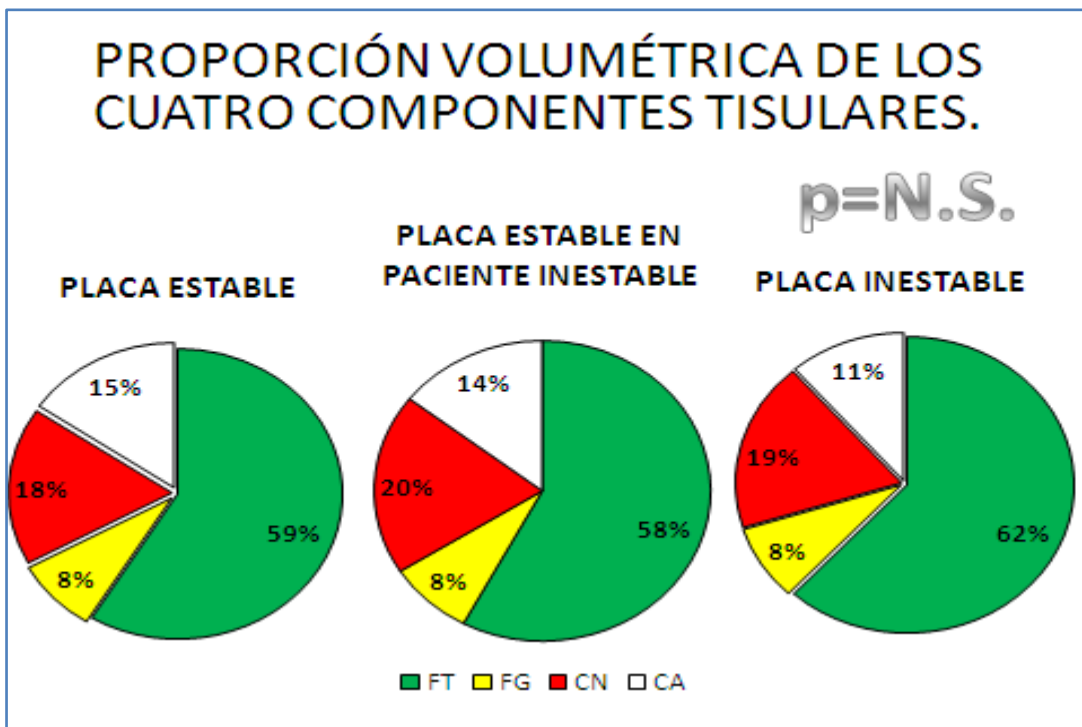


Tabla 26.

		ANOVA				
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
SEGPORVERDE	Between Groups	718,254	2	359,127	1,877	,155
	Within Groups	47843,095	250	191,372		
	Total	48561,349	252			
SEGPORAMARILLO	Between Groups	,037	2	,018	,001	,999
	Within Groups	4314,589	250	17,258		
	Total	4314,625	252			
SEGPORROJO	Between Groups	202,055	2	101,028	1,529	,219
	Within Groups	16522,970	250	66,092		
	Total	16725,025	252			
SEGPORBLANCO	Between Groups	518,503	2	259,251	2,793	,063
	Within Groups	23208,652	250	92,835		
	Total	23727,154	252			

Sin embargo, comparando en vez de porcentaje, el volumen de cada componente tisular, se apreciaron diferencias significativas entre los tres tipos de placas respecto a su composición. En el análisis “post hoc” se vio que las diferencias se encontraban entre las placas estables con las inestables, y entre las estables en pacientes inestables con las inestables. No hubo diferencias sin embargo entre las placas estables y las estables en paciente inestable. Por tanto, según los datos que arroja nuestro estudio, se puede afirmar que las placas inestables tienen mayor volumen de cada uno de los 4 componentes que las placas que no lo son.

A raíz de este resultado, se procedió a realizar la comparación teniendo en cuenta el volumen total de los diferentes tipos de placa, y como era de esperar, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el volumen global de las placas inestables y las que no lo eran. ($p < 0,05$). Se puede afirmar por tanto que las placas inestables son más voluminosas que las que no lo son.

Ilustración 70.

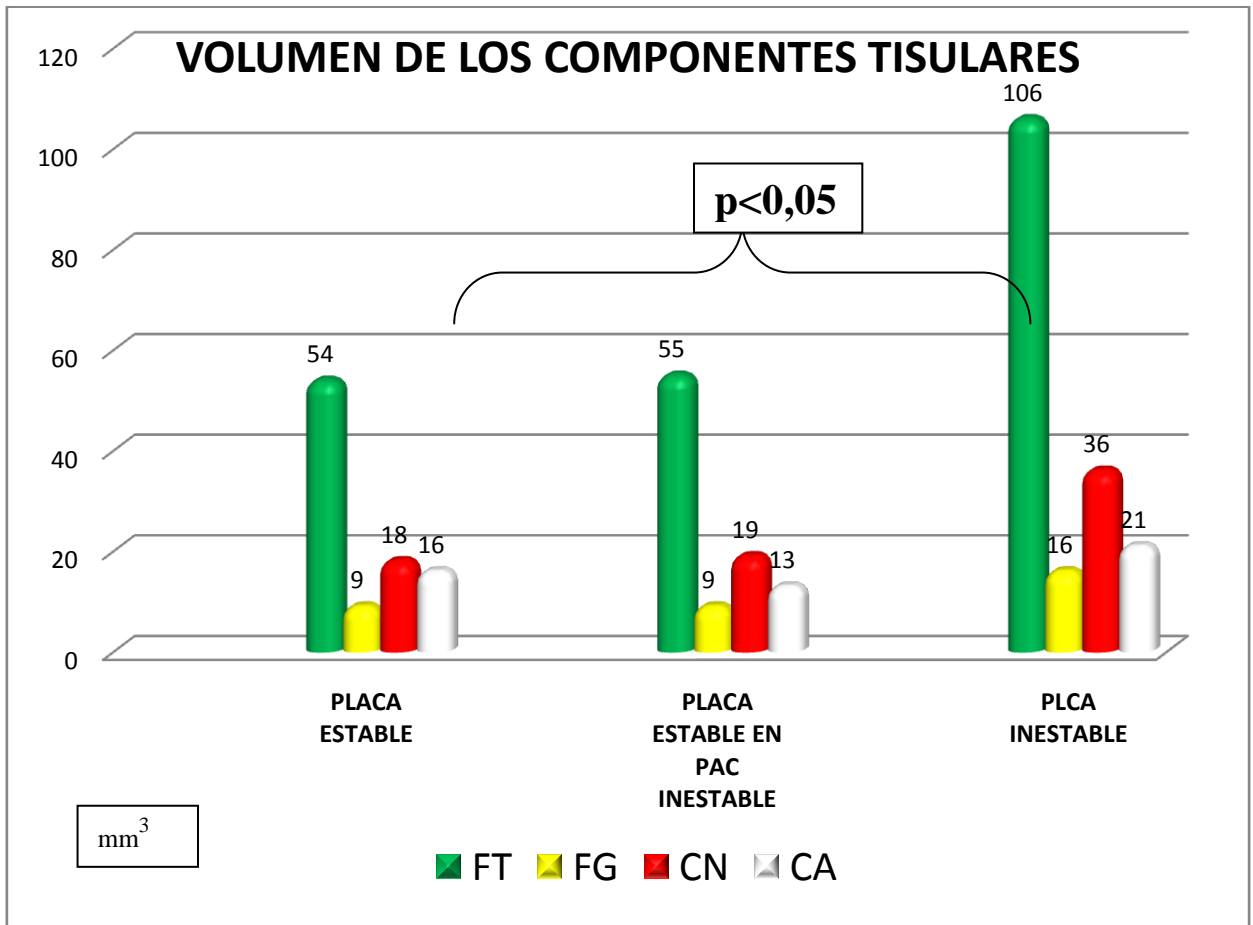


Tabla 27.

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
SEGVOLVERDE	ESTABLE SEGURA	73	54,3288	53,96289	6,31588	41,7383	66,9192	2,90	267,00
	ESTABLE EN PAC	80	55,3600	54,03986	6,04184	43,3340	67,3860	2,90	323,00
	INESTABLE SEGURA	98	106,2214	85,33907	8,62055	89,1120	123,3308	5,00	422,00
	Total	251	74,9183	72,23221	4,55926	65,9389	83,8978	2,90	422,00
SEGVOLAMARILLO	ESTABLE SEGURA	73	9,0123	10,97319	1,28431	6,4521	11,5726	,20	58,00
	ESTABLE EN PAC	80	9,1175	11,45866	1,28112	6,5675	11,6675	,40	75,00
	INESTABLE SEGURA	98	16,2653	16,57024	1,67385	12,9432	19,5874	,40	83,00
	Total	251	11,8777	13,96730	,88161	10,1414	13,6140	,20	83,00
SEGVOLROJO	ESTABLE SEGURA	73	18,2356	21,57841	2,52556	13,2010	23,2702	,50	107,00
	ESTABLE EN PAC	80	19,1700	18,09862	2,02349	15,1423	23,1977	,90	88,00
	INESTABLE SEGURA	98	36,2612	38,45892	3,88494	28,5507	43,9718	,70	241,00
	Total	251	25,5713	29,75093	1,87786	21,8729	29,2698	,50	241,00
SEGVOLBLANCO	ESTABLE SEGURA	73	16,2110	23,09671	2,70327	10,8221	21,5998	,10	151,00
	ESTABLE EN PAC	80	13,3550	15,45279	1,72767	9,9161	16,7939	,00	99,00
	INESTABLE SEGURA	98	21,1255	23,65848	2,38987	16,3823	25,8687	,20	140,00
	Total	251	17,2195	21,38510	1,34982	14,5611	19,8780	,00	151,00

RESULTADOS.

Tabla 28.

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
SEGVOLVERDE	Between Groups	157577,8	2	78788,895	17,038	,000
	Within Groups	1146795	248	4624,174		
	Total	1304373	250			
SEGVOLAMARILLO	Between Groups	3095,459	2	1547,729	8,403	,000
	Within Groups	45675,936	248	184,177		
	Total	48771,395	250			
SEGVOLROJO	Between Groups	18405,325	2	9202,663	11,250	,000
	Within Groups	202874,1	248	818,041		
	Total	221279,4	250			
SEGVOLBLANCO	Between Groups	2764,179	2	1382,089	3,072	,048
	Within Groups	111566,5	248	449,865		
	Total	114330,7	250			

Tabla 29.

Multiple Comparisons

Bonferroni

Dependent Variable	(I) PLACA_SEGURA	(J) PLACA_SEGURA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
SEGVOLVERDE	ESTABLE SEGURA	ESTABLE EN PAC INESTABLE	-1,03123	11,00668	1,000	-27,5610	25,4985
		INESTABLE SEGURA	-51,89266*	10,51334	,000	-77,2333	-26,5521
	ESTABLE EN PAC INESTABLE	ESTABLE SEGURA INESTABLE SEGURA	1,03123	11,00668	1,000	-25,4985	27,5610
		INESTABLE SEGURA	-50,86143*	10,24635	,000	-75,5585	-26,1644
	INESTABLE SEGURA	ESTABLE SEGURA	51,89266*	10,51334	,000	26,5521	77,2333
		ESTABLE EN PAC INESTABLE	50,86143*	10,24635	,000	26,1644	75,5585
SEGVOLAMARILLO	ESTABLE SEGURA	ESTABLE EN PAC INESTABLE	-,10517	2,19663	1,000	-5,3998	5,1894
		INESTABLE SEGURA	-7,25298*	2,09817	,002	-12,3103	-2,1957
	ESTABLE EN PAC INESTABLE	ESTABLE SEGURA INESTABLE SEGURA	,10517	2,19663	1,000	-5,1894	5,3998
		INESTABLE SEGURA	-7,14781*	2,04489	,002	-12,0767	-2,2189
	INESTABLE SEGURA	ESTABLE SEGURA	7,25298*	2,09817	,002	2,1957	12,3103
		ESTABLE EN PAC INESTABLE	7,14781*	2,04489	,002	2,2189	12,0767
SEGVOLROJO	ESTABLE SEGURA	ESTABLE EN PAC INESTABLE	-,93438	4,62942	1,000	-12,0928	10,2240
		INESTABLE SEGURA	-18,02561*	4,42192	,000	-28,6839	-7,3673
	ESTABLE EN PAC INESTABLE	ESTABLE SEGURA INESTABLE SEGURA	,93438	4,62942	1,000	-10,2240	12,0928
		INESTABLE SEGURA	-17,09122*	4,30962	,000	-27,4788	-6,7036
	INESTABLE SEGURA	ESTABLE SEGURA	18,02561*	4,42192	,000	7,3673	28,6839
		ESTABLE EN PAC INESTABLE	17,09122*	4,30962	,000	6,7036	27,4788
SEGVOLBLANCO	ESTABLE SEGURA	ESTABLE EN PAC INESTABLE	2,85596	3,43305	1,000	-5,4188	11,1307
		INESTABLE SEGURA	-4,91455	3,27918	,406	-12,8184	2,9893
	ESTABLE EN PAC INESTABLE	ESTABLE SEGURA INESTABLE SEGURA	-2,85596	3,43305	1,000	-11,1307	5,4188
		INESTABLE SEGURA	-7,77051*	3,19590	,047	-15,4737	-,0673
	INESTABLE SEGURA	ESTABLE SEGURA	4,91455	3,27918	,406	-2,9893	12,8184
		ESTABLE EN PAC INESTABLE	7,77051*	3,19590	,047	,0673	15,4737

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Ilustración 71.

VOLUMEN DE PLACA. mm 3

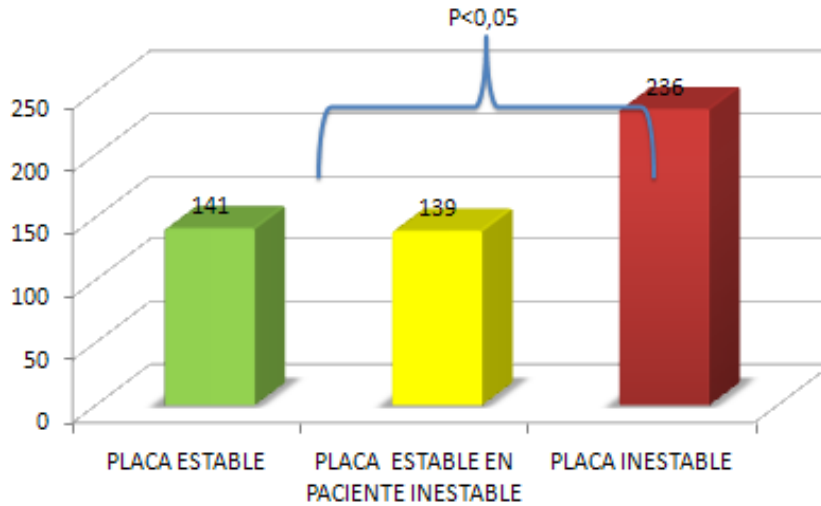


Tabla 30.

Descriptives

SEGVOLDEPLACA

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
ESTABLE SEGURA	72	141,9681	123,33292	14,53492	112,9862	170,9499	12,00	558,00
ESTABLE EN PAC INESTABLE	80	139,9788	112,15007	12,53876	115,0210	164,9365	8,20	615,00
INESTABLE SEGURA	97	236,2113	167,42652	16,99959	202,4674	269,9553	4,80	868,00
Total	249	178,0422	146,22218	9,26645	159,7912	196,2932	4,80	868,00

Tabla 31.

ANOVA

SEGVOLDEPLACA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	537816,8	2	268908,400	13,884	,000
Within Groups	4764653	246	19368,507		
Total	5302469	248			

Tabla 32.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SEGVOLDEPLACA

Bonferroni

(I) PLACA SEGURA	(J) PLACA SEGURA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ESTABLE SEGURA	ESTABLE EN PAC	1,98931	22,60782	1,000	-52,5060	56,4846
	INESTABLE SEGURA	-94,24328*	21,64907	,000	-146,4276	-42,0590
ESTABLE EN PAC	ESTABLE SEGURA	-1,98931	22,60782	1,000	-56,4846	52,5060
	INESTABLE SEGURA	-96,23259*	21,01860	,000	-146,8972	-45,5680
INESTABLE SEGURA	ESTABLE SEGURA	94,24328*	21,64907	,000	42,0590	146,4276
	ESTABLE EN PAC	96,23259*	21,01860	,000	45,5680	146,8972

*. The mean difference is significant at the .05 level.

El **índice de remodelado** también resultó ser mayor estadísticamente en las placas inestables, que en las estables, siendo el índice medio de las inestables mayor de 1,05, límite aceptado para ser clasificado como remodelado positivo.

Ilustración 72.

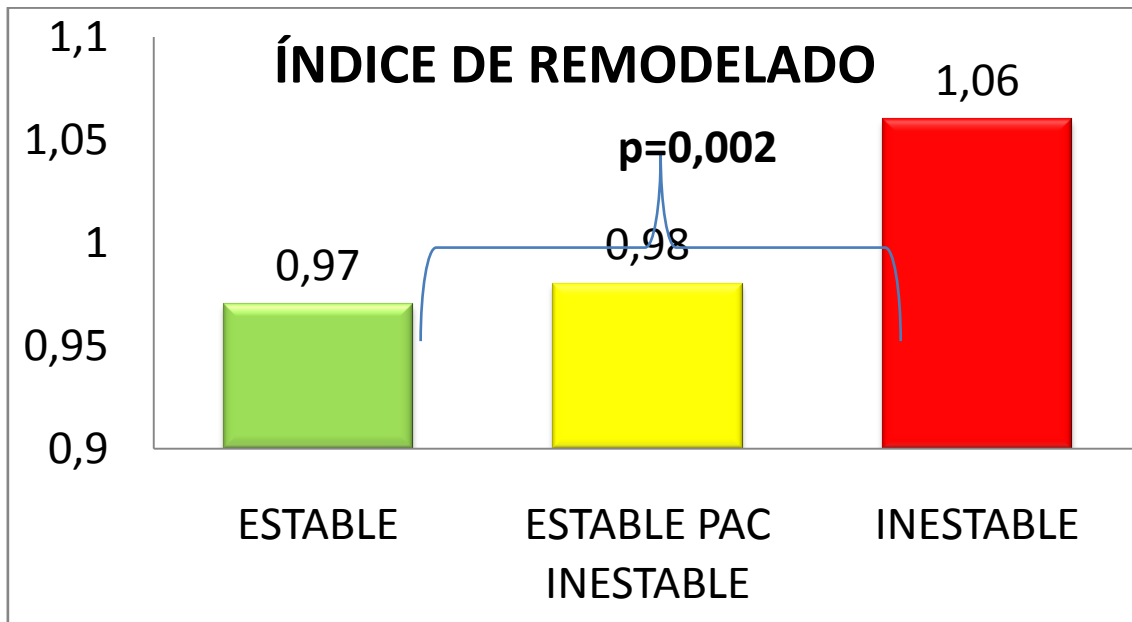


Tabla 33.

Descriptives

INDEXREMODELADO									
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
ESTABLE SEGURA	73	,9747	,18072	,02115	,9325	1,0169	,61	2,04	
ESTABLE EN PAC INESTABLE	81	,9866	,13603	,01511	,9565	1,0166	,69	1,40	
INESTABLE SEGURA	98	1,0664	,22073	,02230	1,0222	1,1107	,67	1,97	
Total	252	1,0142	,18937	,01193	,9907	1,0377	,61	2,04	

Tabla 34.

ANOVA

INDEXREMODELADO					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,443	2	,222	6,445	,002
Within Groups	8,558	249	,034		
Total	9,001	251			

Tabla 35.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: INDEXREMODELADO

Bonferroni

(I) PLACA_SEGURA	(J) PLACA_SEGURA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ESTABLE SEGURA	ESTABLE EN PAC INESTABLE	-,01186	,02992	1,000	-,0840	,0603
	INESTABLE SEGURA	-,09172*	,02866	,005	-,1608	-,0226
ESTABLE EN PAC INESTABLE	ESTABLE SEGURA	,01186	,02992	1,000	-,0603	,0840
	INESTABLE SEGURA	-,07986*	,02784	,013	-,1470	-,0128
INESTABLE SEGURA	ESTABLE SEGURA	,09172*	,02866	,005	,0226	,1608
	ESTABLE EN PAC INESTABLE	,07986*	,02784	,013	,0128	,1470

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Como hemos comentado, el **volumen del Núcleo Necrótico** de las placas inestables es mayor que el de las estables. Realizando una curva ROC de sensibilidad y especificidad para esta variable, obtenemos un punto de corte de 33,5 mm³ para el que el Valor Predictivo Positivo es del 79%. Esto es, cuando nosotros estudiemos por HV-IVUS una placa, y obtengamos un volumen de núcleo necrótico superior a 33,5 mm³, podremos aproximar, que en el 79% de las veces estaremos ante una placa inestable.

Ilustración 73.

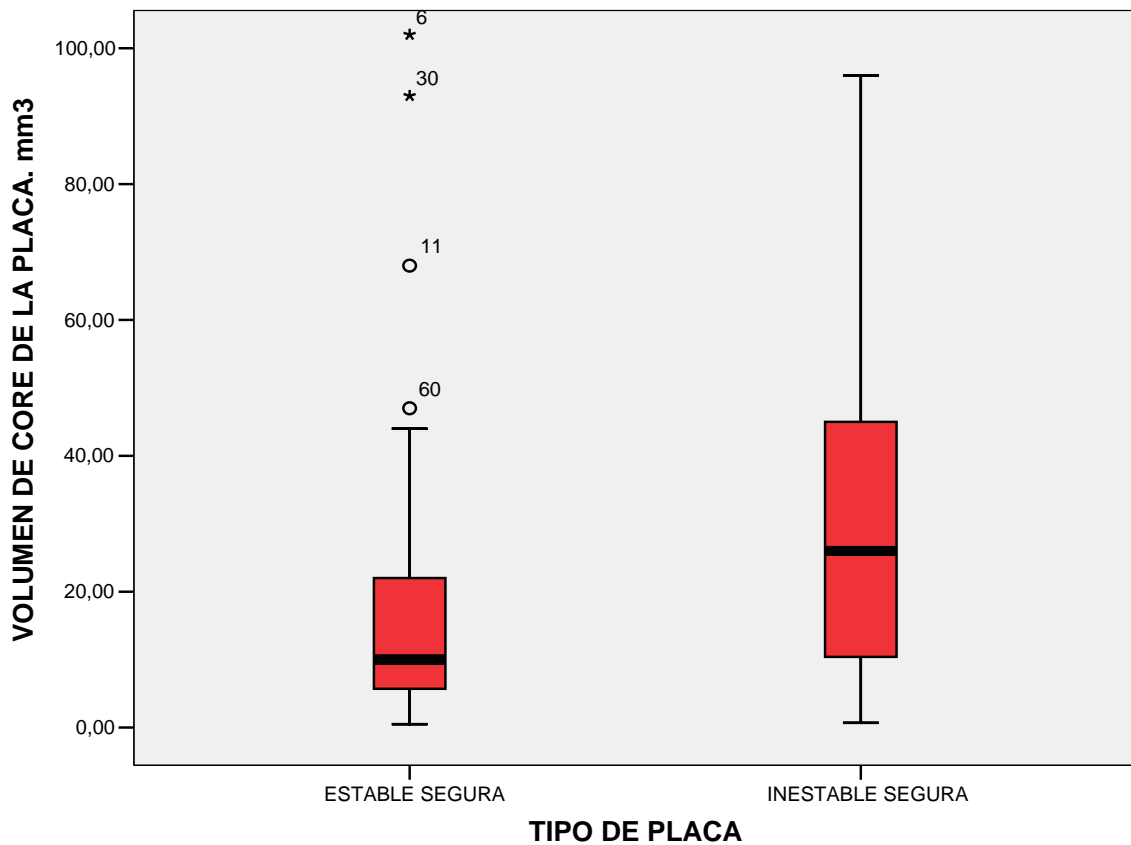


Tabla 36.

Group Statistics

PLACA_SEGURA		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SEGVOLROJO	ESTABLE SEGURA	73	18,2356	21,57841	2,52556
	INESTABLE SEGURA	98	36,2612	38,45892	3,88494

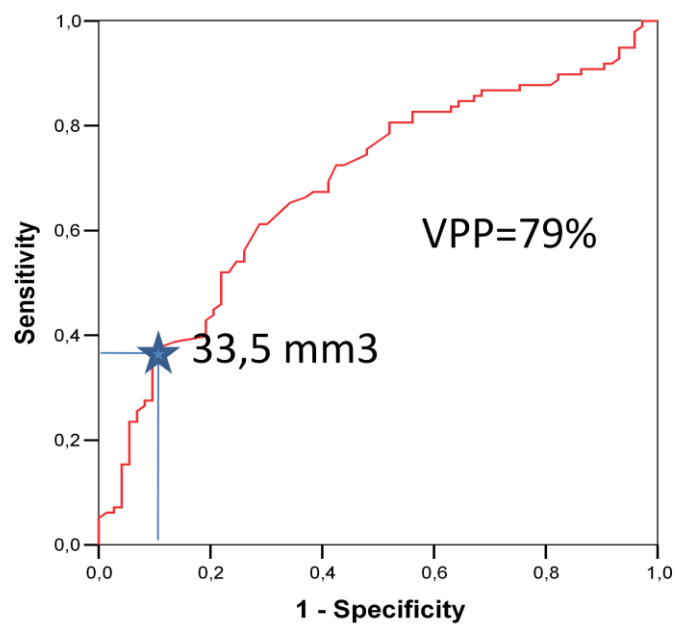
Tabla 37.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
SEGVOLROJO	Equal variances assumed	10,606	,001	-3,603	169	,000	-18,02561	5,00337	-27,90277	-8,14845
	Equal variances not assumed			-3,890	158,237	,000	-18,02561	4,63370	-27,17749	-8,87372

Ilustración 74.

CURVA ROC PARA VOLUMEN DE CORE NECROTICO



Estudiando el **volumen de núcleo necrótico** de la placa con respecto a la elevación de **troponinas**, en un modelo de regresión logística binaria, se evidenció que los pacientes con troponinas elevadas se asociaron a volúmenes altos de C.N., ajustando por factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Tabla 38.

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	296,838 ^a	,059	,079

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

Tabla 39.

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1	DL(1)	,350	,284	1,516	1	,218	1,418
	HTA(1)	-,101	,304	,111	1	,739	,904
	DM(1)	,210	,293	,510	1	,475	1,233
	TABAQUISMO(1)	,567	,299	3,601	1	,058	1,764
	SEGVOLROJO	,013	,005	5,805	1	,016	1,013
	Constant	-,812	,380	4,569	1	,033	,444

a. Variable(s) entered on step 1: DL, HTA, DM, TABAQUISMO, SEGVOLROJO.

El análisis de los distintos tipos de placas, bajo un modelo de regresión logística binaria (agrupando placa estable y placa estable en paciente inestable por un lado, y placa inestable por otro) evidenció que la presencia de TCFA (p=0,033, OR 2,1 95% IC 1,064-4,212), la presencia de nódulo calcificado (p=0,046 OR 2,1 95%IC 1,01-4,6), el remodelado positivo (p=0,00 OR 3,5 95%IC 1,8-6,7), el volumen de núcleo necrótico (p=0,009 1,019 95%IC 1,005-1,035) y el tabaquismo (p=0,01 OR 2,4 95%IC 1,19-4,820) eran predictores independientes de la presencia de placa inestable, ajustando por factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, hipertensión, diabetes, edad ,sexo y obesidad.

Tabla 40.

		Variables in the Equation						95.0% C.I. for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1	HAY_TCFA(1)	,750	,351	4,569	1	,033	2,117	1,064	4,212
	INDEXREMCODIFIC ADO(1)	1,258	,333	14,297	1	,000	3,518	1,833	6,752
	DL(1)	-,310	,322	,928	1	,335	,733	,390	1,379
	HTA(1)	-,618	,358	2,968	1	,085	,539	,267	1,089
	DM(1)	-,274	,356	,594	1	,441	,760	,378	1,528
	TABAQUISMO(1)	,877	,355	6,110	1	,013	2,404	1,199	4,820
	OBESIDAD_CODI(1)	-,220	,331	,442	1	,506	,802	,419	1,536
	SEXOCOD(1)	-,466	,425	1,204	1	,273	,627	,273	1,443
	JOVEN50(1)	-,468	,446	1,099	1	,294	,626	,261	1,502
	SEGVOLROJO	,019	,007	6,747	1	,009	1,019	1,005	1,034
	NODULOCALCIO(1)	,771	,386	3,992	1	,046	2,162	1,015	4,607
	Constant	-1,104	,534	4,274	1	,039	,332		

a. Variable(s) entered on step 1: HAY_TCFA, INDEXREMCODIFICADO, DL, HTA, DM, TABAQUISMO, OBESIDAD_CODI, SEXOCOD, JOVEN50, SEGVOLROJO, NODULOCALCIO.

Tabla 41.

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	243,065 ^a	,251	,339

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

4) ANÁLISIS DE LOS FIBROATEROMAS DE CÁPSULA

FINA. (T.C.F.A.)

De las 253 placas, 96 (37%) de ellas presentaron un fibroateroma de cápsula fina (TCFA). 6 TCFA pertenecieron al tipo I, 48 al tipo II, 6 al tipo III y 36 al tipo IV. Los TCFA fueron hallados a lo largo de todo el árbol vascular, con mayor proporción en la coronaria derecha que en la coronaria izquierda.

Ilustración 75.

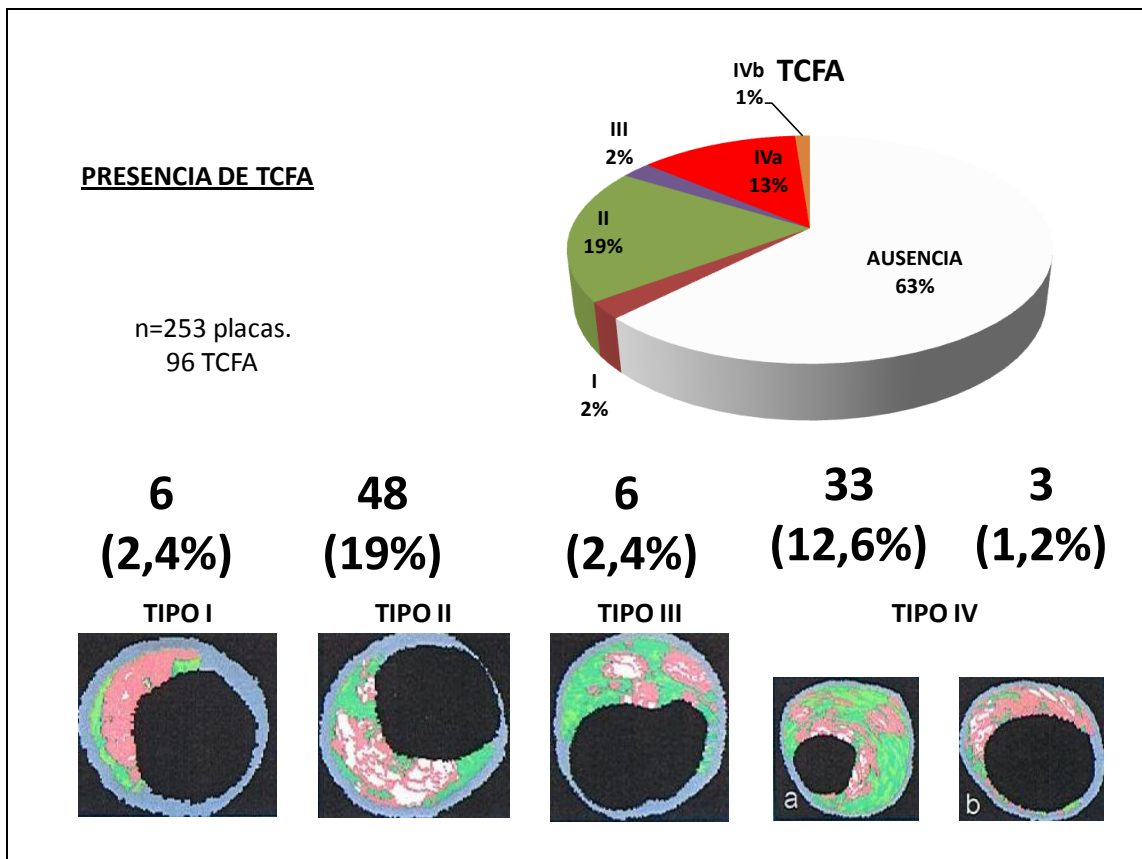


Ilustración 76.

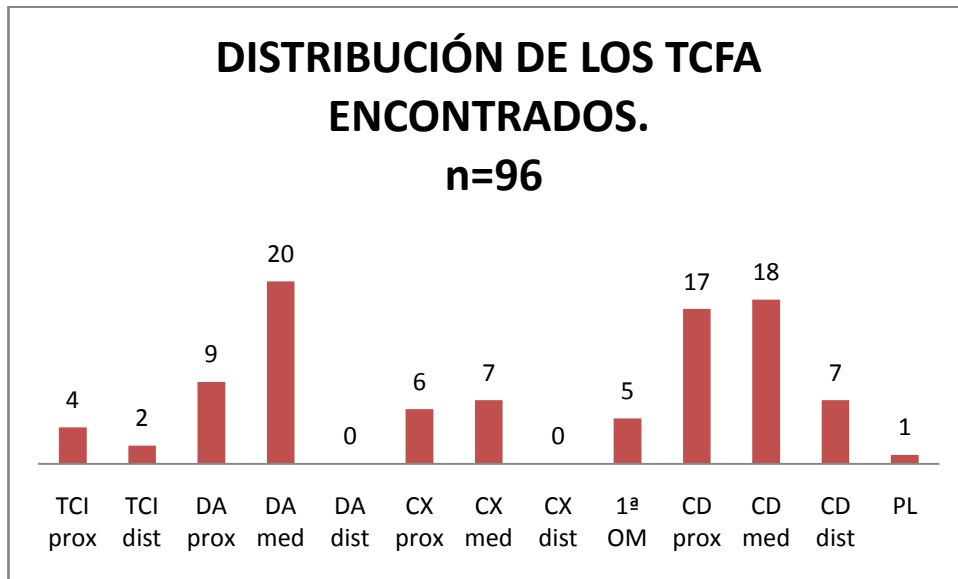
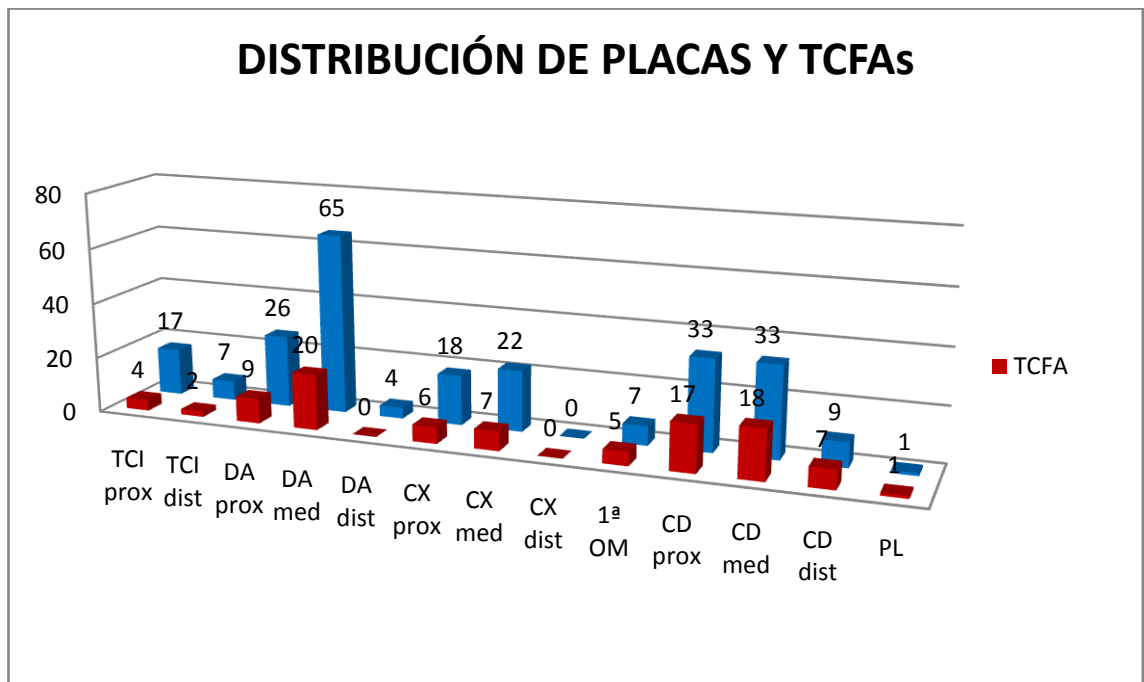


Ilustración 77.



T.C.F.A. MEDIO.

El análisis descriptivo de las 96 placas que contenían TCFA queda resumido en la tabla 42.

La edad media de los pacientes en los que se encontró TCFA fue de 60 años. El remodelado medio de las placas que contenían TCFA era de 1,04. La longitud media fue de 23 mm. La carga de placa media en el punto de máxima estenosis del 75% y el área luminal media de 4,1 mm². Un volumen medio de Núcleo Necrótico de 40 mm³.

Justo a nivel del corte del TCFA, el área luminal media fue de 7,4 mm² (superior a 4 mm²), con carga de placa media del 59% (inferior a 70%). Presentaban un arco medio de Núcleo Necrótico expuesto a la luz del vaso de 106 grados.

El TCFA se encontraba a unos 10 mm de media de distancia con respecto al inicio de la placa, y 3 mm de media antes que la zona de máxima estenosis.⁸⁴

El área media del Núcleo Necrótico era del 33%, del tejido Fibrótico del 47%, del tejido FibroGraso del 5% y del Cálculo del 15%. (Ilustración 78)

Tabla 42.

		ARCO TCFA	REMODELADO	LONG PLACA	VOLUMEN PLACA	CARGA PLACA MAX	CARGA TCFA	EDAD
N	Valid	85	95	96	94	96	96	96
	Missing	11	1	0	2	0	0	0
Media		106,94	1,0402	23,4521	234,1862	74,5208	58,5938	60,01
Mediana		90,00	1,0187	21,1500	205,5000	77,0000	59,2500	64,00
Std. Deviation		56,847	0,18868	10,91956	157,30153	10,44742	10,14987	12,767
Varianza		3.231,604	0,036	119,237	24.743,771	109,149	103,020	163,000
Minimum		20	0,67	5,00	8,20	36,60	36,00	35
Maximum		270	1,83	53,00	868,00	89,00	83,00	83
		SEG VOL FT	SEG%FT	SEG VOL FG	SEG%FG	SEG VOL CN	SEG%CN	SEG VOL CA
N	Valid	94	96	94	96	94	96	94
	Missing	2	0	2	0	2	0	2
Media		95,8755	54,3833	13,8138	7,5375	40,2926	22,6771	23,6596
Mediana		72,0000	53,9000	9,7500	6,9500	31,5000	22,5000	17,0000
Std. Deviation		75,75468	12,24269	14,35240	3,95432	37,10002	7,47682	21,87130
Varianza		5.738,772	149,884	205,992	15,637	1.376,411	55,903	478,354
Minimum		6,50	28,00	0,20	1,10	3,80	7,20	1,40
Maximum		380,00	82,00	72,00	26,00	241,00	40,00	140,00
		SEG%CA	TCFA AREA FT	TCFA %FT	TCFA AREA FG	TCFA % FG	TCFA AREA CN	TCFA % CN
N	Valid	96	95	95	95	95	96	96
	Missing	0	1	1	1	1	0	0
Media		14,3240	3,5579	45,4084	0,4411	5,6895	2,6323	32,0708
Mediana		13,0000	3,5000	45,0000	0,3000	4,7000	2,3000	32,0000
Std. Deviation		9,12118	1,54593	12,55152	0,44159	5,19262	1,49381	8,58602
Varianza		83,196	2,390	157,541	0,195	26,963	2,231	73,720
Minimum		1,70	0,70	16,00	0,00	0,10	0,60	11,00
Maximum		37,00	7,80	82,00	3,10	27,00	8,50	56,00
		TCFA AREA CA	TCFA % CA	TCFA AREA LUMEN	PLACA AREA LUM MIN	DIST TCFA	DIST ALM	
N	Valid	95	95	95	96	53	52	
	Missing	1	1	1	0	43	44	
Media		1,2842	15,8537	7,4600	4,1	9,9	13	
Mediana		1,1000	15,0000	7,4000	3,5	10	11	
Std. Deviation		0,87243	8,72189	2,81131	2,1	6,5	7,2	
Varianza		0,761	76,071	7,903	4,7	43	52	
Minimum		0,10	1,90	2,60	2,1	0,6	1,8	
Maximum		4,80	47,00	15,40	14	29	29	

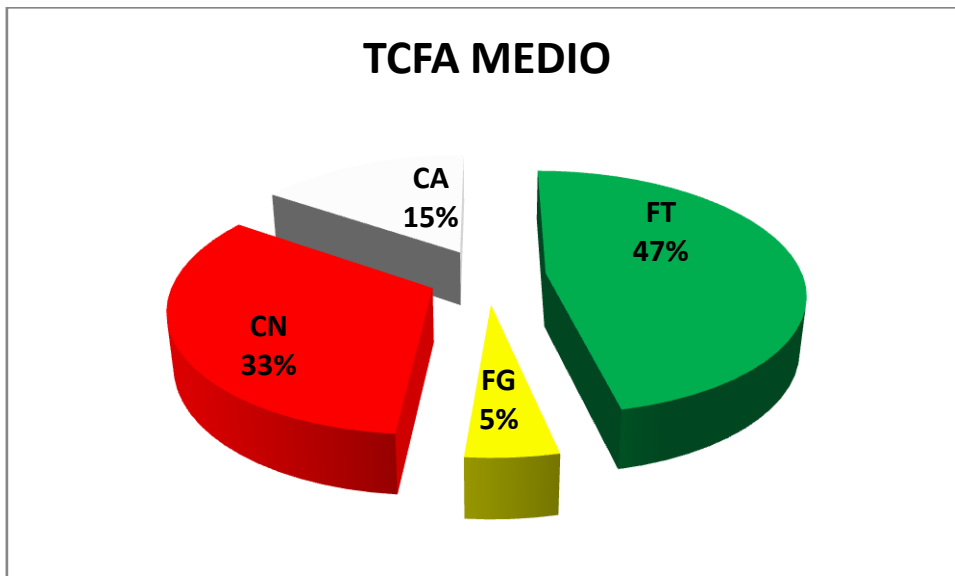
ARCO TCFA: arco de Núcleo Necrótico expuesto a la luz del vaso en grados.

REMODELADO: índice de remodelado.

LONG PLACA: Longitud de la placa en mm.

VOLUMEN PLACA: Volumen de la placa en mm³.
CARGA PLACA MAX: Carga de placa en el corte de máxima estenosis. (%)
CARGA TCFA: Carga de placa en el corte del TCFA. (%)
EDAD: Edad del paciente.
SEG VOL FT: Volumen de tejido Fibrótico de la placa en mm³.
SEG%FT: Porcentaje de tejido Fibrótico de la placa.
SEG VOL FG: Volumen de tejido FibroGraso de la placa en mm³.
SEG%FG: Porcentaje de tejido FibroGraso de la placa.
SEG VOL NC: Volumen de Núcleo Necrótico de la placa en mm³.
SEG%NC: Porcentaje de Núcleo Necrótico de la placa.
SEG VOL CA: Volumen de tejido Cálculo de la placa en mm³.
SEG%CA: Porcentaje de tejido Cálculo de la placa.
TCFA AREA FT: Área de tejido Fibrótico en el corte del TCFA.
TCFA%FT: Porcentaje de tejido Fibrótico a nivel del corte del TCFA.
TCFA AREA FG: Área de tejido FibroGraso en el corte del TCFA.
TCFA%FG: Porcentaje de tejido FibroGraso a nivel del corte del TCFA.
TCFA AREA CN: Área de Núcleo Necrótico en el corte del TCFA.
TCFA%CN: Porcentaje de Núcleo Necrótico a nivel del corte del TCFA.
TCFA AREA CA: Área de tejido Cálculo en el corte del TCFA.
TCFA%CA: Porcentaje de tejido Cálculo a nivel del corte del TCFA.
TCFA AREA LUMEN: Área luminal a nivel del corte del TCFA.
PLACA AREA LUM MIN: Área luminal en el corte de máxima estenosis de la placa.
DIST TCFA: Distancia desde el inicio de la placa al corte de TCFA.
DIST ALM: Distancia desde el inicio de la placa al corte de máxima estenosis.

Ilustración 78.



T.C.F.A. E INESTABILIDAD.

Analizando en qué tipo de placas se encuentran los TCFA, observamos que aparecen en el 56% de las placas inestables, en el 36% de las placas estables de pacientes inestables y sólo en el 16% de las placas estables. Mediante el test de la Ji-cuadrado se obtuvo una clara asociación entre ambas variables ($p=0,000$ $\text{gamma}=0,525$). Por tanto se podría afirmar que los TCFA se asocian a una mayor inestabilidad de placa.

También se observó un alto porcentaje (44%) de placas inestables que no presentaron TCFA, lo que denota la existencia de otras variables asociadas a la inestabilidad de la placa.

Teniendo en cuenta los datos de nuestro estudio, el Valor Predictivo Positivo de la presencia de TCFA en una placa, a la hora de predecir su inestabilidad, fue del 82%. $\text{OR}=6,2$. $\text{IC } 95\% (2,9-13)$.

Ilustración 79.

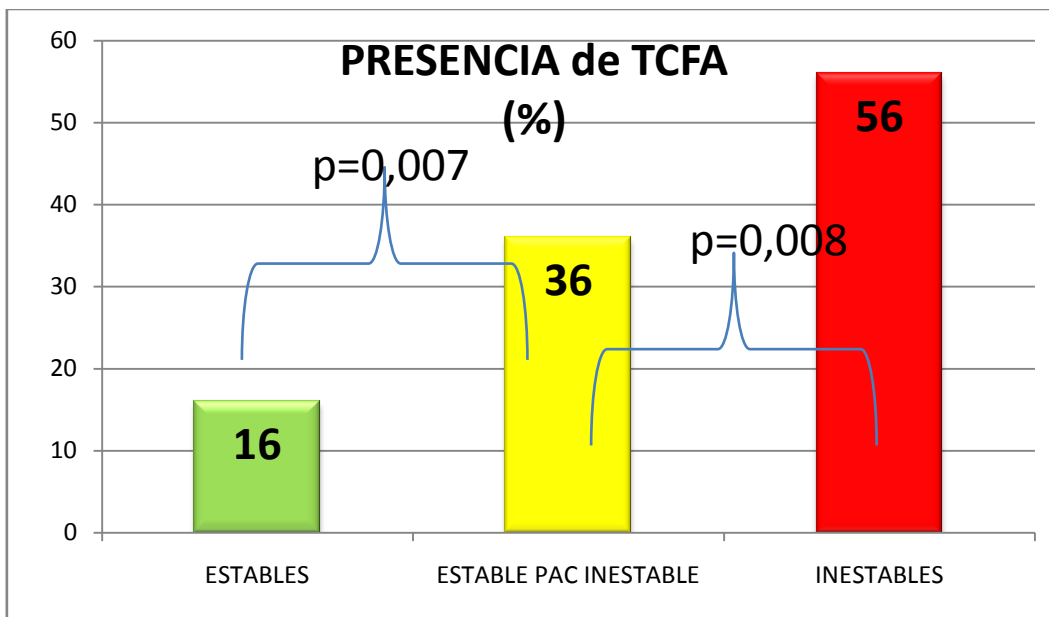


Tabla 43.

HAY_TCFA * PLACA_SEGURA Crosstabulation

		PLACA_SEGURA		Total
		ESTABLE SEGURA	ESTABLE EN PAC INESTABLE	
HAY_ 0 TCFA	Count	61	52	113
	% within HAY_TCFA	54,0%	46,0%	100,0%
	% within PLACA_SEGURA	83,6%	64,2%	73,4%
	% of Total	39,6%	33,8%	73,4%
1	Count	12	29	41
	% within HAY_TCFA	29,3%	70,7%	100,0%
	% within PLACA_SEGURA	16,4%	35,8%	26,6%
	% of Total	7,8%	18,8%	26,6%
Total	Count	73	81	154
	% within HAY_TCFA	47,4%	52,6%	100,0%
	% within PLACA_SEGURA	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	47,4%	52,6%	100,0%

Tabla 44.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,370 ^b	1	,007		
Continuity Correction ^a	6,412	1	,011		
Likelihood Ratio	7,568	1	,006		
Fisher's Exact Test				,010	,005
Linear-by-Linear Association	7,322	1	,007		
N of Valid Cases	154				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,44.

Tabla 45.

HAY_TCFA * PLACA_SEGURA Crosstabulation

		PLACA_SEGURA		Total
		ESTABLE EN PAC INESTABLE	INESTABLE SEGURA	
HAY_ 0 TCFA	Count	52	44	96
	% within HAY_TCFA	54,2%	45,8%	100,0%
	% within PLACA_SEGURA	64,2%	44,4%	53,3%
	% of Total	28,9%	24,4%	53,3%
1	Count	29	55	84
	% within HAY_TCFA	34,5%	65,5%	100,0%
	% within PLACA_SEGURA	35,8%	55,6%	46,7%
	% of Total	16,1%	30,6%	46,7%
Total	Count	81	99	180
	% within HAY_TCFA	45,0%	55,0%	100,0%
	% within PLACA_SEGURA	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	45,0%	55,0%	100,0%

Tabla 46.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,984 ^b	1	,008		
Continuity Correction ^a	6,213	1	,013		
Likelihood Ratio	7,046	1	,008		
Fisher's Exact Test				,011	,006
Linear-by-Linear Association	6,945	1	,008		
N of Valid Cases	180				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 37,80.

Si analizamos la presencia de TCFA desglosada por sus diferentes tipos, obtenemos que los tipos I, II y III son más frecuentes en las placas estables de pacientes inestables, que en las placas estables. Y a su vez el tipo IV abunda más en las inestables, que en el resto. Por tanto parece haber asociación entre la inestabilidad y la escala ascendente del tipo de TCFA, consolidándose el tipo IV como el más vulnerable.

Ilustración 80.

PRESENCIA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE T.C.F.A. EN LOS DIFERENTES TIPOS DE PLACA

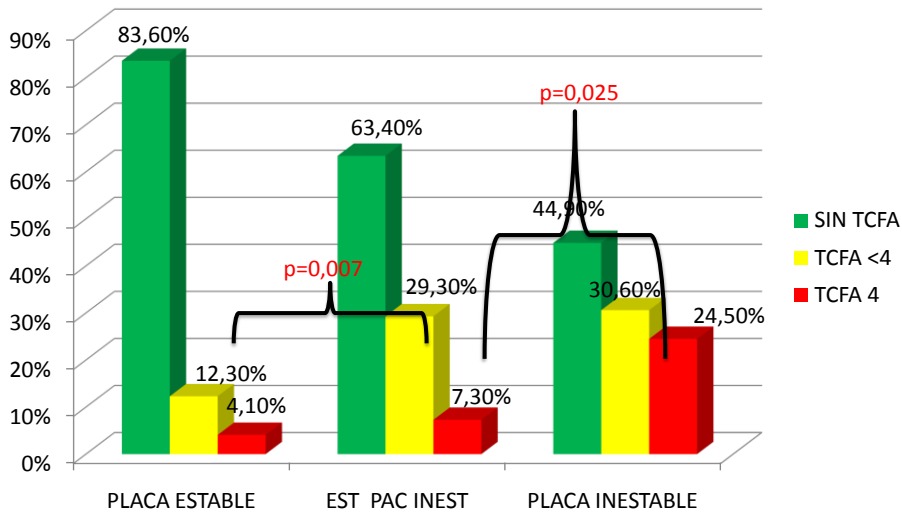


Tabla 47.

		PLACA_SEGURA			Total	
		ESTABLE SEGURA	ESTABLE EN PAC INESTABLE	INESTABLE SEGURA		
TCFA_final	0	Count	61	52	44	157
		% within TCFA_final	38,9%	33,1%	28,0%	100,0%
		% within PLACA_SEGURA	83,6%	63,4%	44,9%	62,1%
		% of Total	24,1%	20,6%	17,4%	62,1%
1		Count	9	24	30	63
		% within TCFA_final	14,3%	38,1%	47,6%	100,0%
		% within PLACA_SEGURA	12,3%	29,3%	30,6%	24,9%
		% of Total	3,6%	9,5%	11,9%	24,9%
2		Count	3	6	24	33
		% within TCFA_final	9,1%	18,2%	72,7%	100,0%
		% within PLACA_SEGURA	4,1%	7,3%	24,5%	13,0%
		% of Total	1,2%	2,4%	9,5%	13,0%
Total		Count	73	82	98	253
		% within TCFA_final	28,9%	32,4%	38,7%	100,0%
		% within PLACA_SEGURA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	28,9%	32,4%	38,7%	100,0%

De todas las placas estudiadas que presentaban **troponinas positivas**, presentaban TCFA el 54%. Sin embargo, de las que tenían troponinas negativas, sólo el 25%. Diferencias con significación estadística.

Ilustración 81.

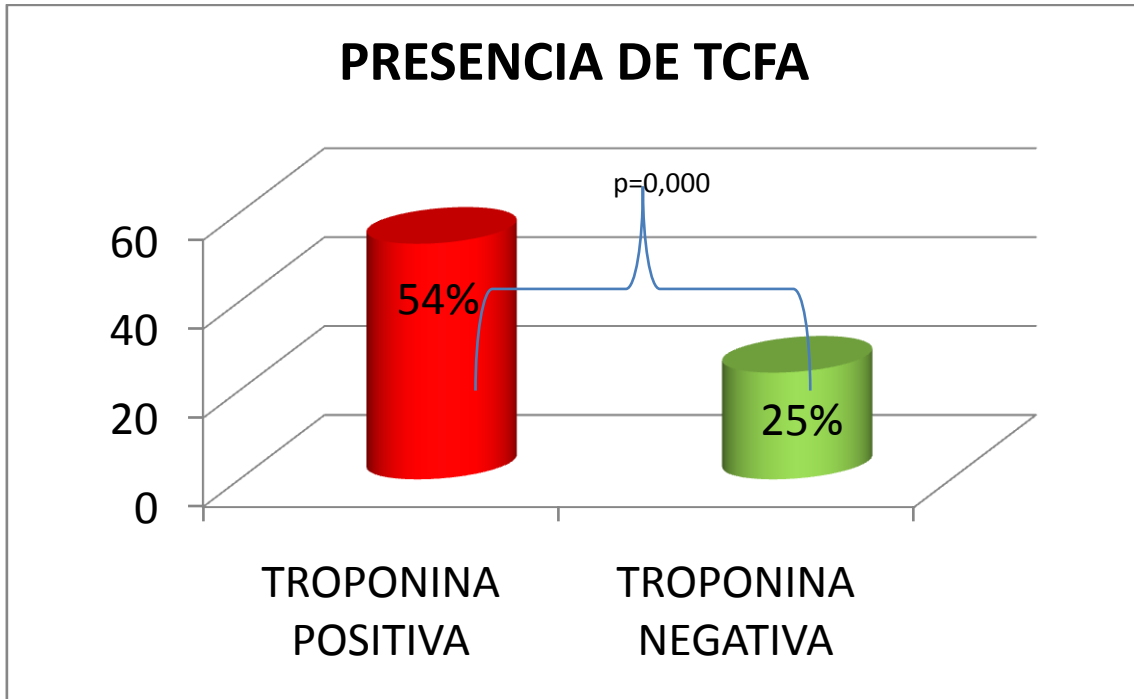


Tabla 48.

HAY_TCFA * TROPONINA Crosstabulation

		TROPONINA		Total
		NEGATIVA	POSITIVA	
HAY_ 0 TCFA	Count	94	55	149
	% within HAY_TCFA	63,1%	36,9%	100,0%
	% within TROPONINA	75,2%	45,8%	60,8%
	% of Total	38,4%	22,4%	60,8%
1	Count	31	65	96
	% within HAY_TCFA	32,3%	67,7%	100,0%
	% within TROPONINA	24,8%	54,2%	39,2%
	% of Total	12,7%	26,5%	39,2%
Total	Count	125	120	245
	% within HAY_TCFA	51,0%	49,0%	100,0%
	% within TROPONINA	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	51,0%	49,0%	100,0%

Tabla 49.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	22,157 ^b	1	,000		
Continuity Correction ^a	20,942	1	,000		
Likelihood Ratio	22,533	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	22,066	1	,000		
N of Valid Cases	245				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 47,02.

Los TCFA se hallaron más frecuentemente en personas fumadoras y en mayores de 50 años.

Sin embargo no resultaron ser más frecuentes en diabéticos, ni en hipertensos, ni en dislipémicos, ni en hombres.

Tabla 50.

NÚMERO DE TCFA n(%)			p
	SI	NO	
FUMADORES	66(49,6%)	28 (25,9%)	0,000
MAYORES 50	69 (33,8%)	27 (55,1%)	0,008
DIABÉTICOS	35 (34,7%)	56 (40,3%)	0,4
HIPERTENSOS	53 (34,6%)	38 (41,8%)	0,2
DISLIPÉMICOS	46(37,4%)	46 (39%)	0,8
HOMBRES	78 (37,9%)	18 (38,3%)	1

Realizando un análisis de **regresión binaria logística** para la variable presencia de TCFA, obtuvimos que las troponinas elevadas ($p < 0,001$) y el hábito tabáquico ($p = 0,027$) resultaban ser predictores independientes para la presencia de TCFA, ajustando por otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia, diabetes, hipertensión, obesidad, sexo y edad.

Tabla 51.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a) TROPONINA(1)	1,163	,301	14,899	1	,000	3,199
DL(1)	-,061	,302	,040	1	,841	,941
HTA(1)	,059	,340	,031	1	,861	1,061
DM(1)	-,069	,333	,043	1	,837	,934
JOVEN50(1)	,520	,395	1,739	1	,187	1,683
TABAQUISMO(1)	,746	,338	4,866	1	,027	2,108
SEXOCOD(1)	-,373	,398	,876	1	,349	,689
OBESIDAD_CODI(1)	-,122	,306	,159	1	,690	,885
Constant	-1,244	,522	5,677	1	,017	,288

a Variable(s) entered on step 1: TROPONINA, DL, HTA, DM, JOVEN50, TABAQUISMO, SEXOCOD, OBESIDAD_CODI.

Tabla 52.

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	270,156 ^a	,125	,170

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

El arco del TCFA expuesto a la luz del vaso resultó ser significativamente mayor en las placas inestables que en las que no lo eran. Utilizando el test de Kruskal-Wallis la p fue de 0,008 para el arco del TCFA de los tres tipos de placa. Si comparamos sólo dos grupos de placas, las inestables y las que no lo son, la p obtenida con el test “*T de Student*” fue de 0,007

Ilustración 82.

ARCO DEL T.C.F.A.

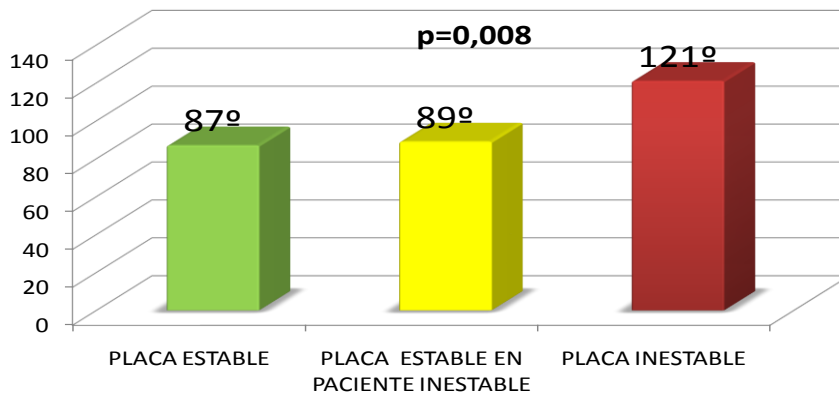


Tabla 53.

Ranks

	PLACA_SEGURA	N	Mean Rank
ARCO_TCFA	ESTABLE SEGURA	11	33,36
	ESTABLE EN PAC INESTABLE	27	33,94
	INESTABLE SEGURA	47	50,46
	Total	85	

Tabla 54.

Descriptives

ARCO_TCFA									
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
ESTABLE SEGURA	11	87,27	44,742	13,490	57,21	117,33	30	180	
ESTABLE EN PAC INESTABLE	27	89,44	53,893	10,372	68,12	110,76	20	270	
INESTABLE SEGURA	47	121,60	57,730	8,421	104,65	138,55	20	270	
Total	85	106,94	56,847	6,166	94,68	119,20	20	270	

Tabla 55.

Test Statistics^{a,b}

	ARCO_TCFA
Chi-Square	9,745
df	2
Asymp. Sig.	,008

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: PLACA_SEGURA

Tabla 56.

Descriptives

ARCO TCFA

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	38	88,82	50,823	8,245	72,11	105,52	20	270
2	47	121,60	57,730	8,421	104,65	138,55	20	270
Total	85	106,94	56,847	6,166	94,68	119,20	20	270

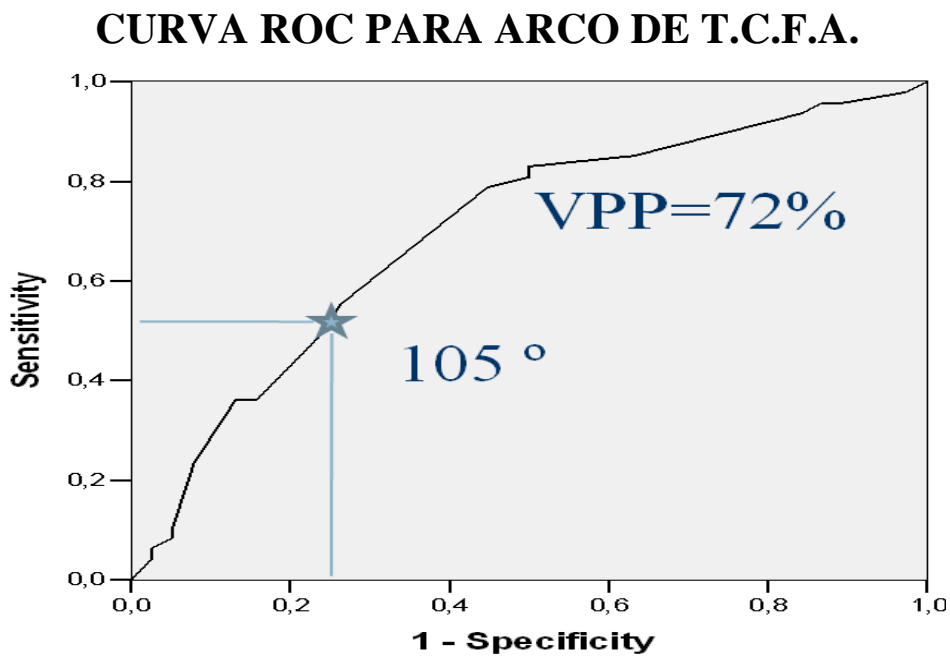
Tabla 57.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ARCO_TCFA	Equal variances assumed	2,202	,142	-2,744	83	,007	-32,780	11,946	-56,540	-9,020
	Equal variances not assumed			-2,782	82,365	,007	-32,780	11,785	-56,222	-9,338

Realizando una curva ROC de sensibilidad y especificidad para esta variable, obtenemos un punto de corte de 105 grados para el que el Valor Predictivo Positivo es del 71,8% con respecto a la inestabilidad de la placa. Esto es, cuando nosotros estudiemos por HV-IVUS una placa, y obtengamos un arco de TCFA superior a 105 grados, podremos aproximar, que en el 72% de las veces estaremos ante una placa inestable.

Ilustración 83.



5) CAPTURA DE UNA PLACA VULNERABLE.

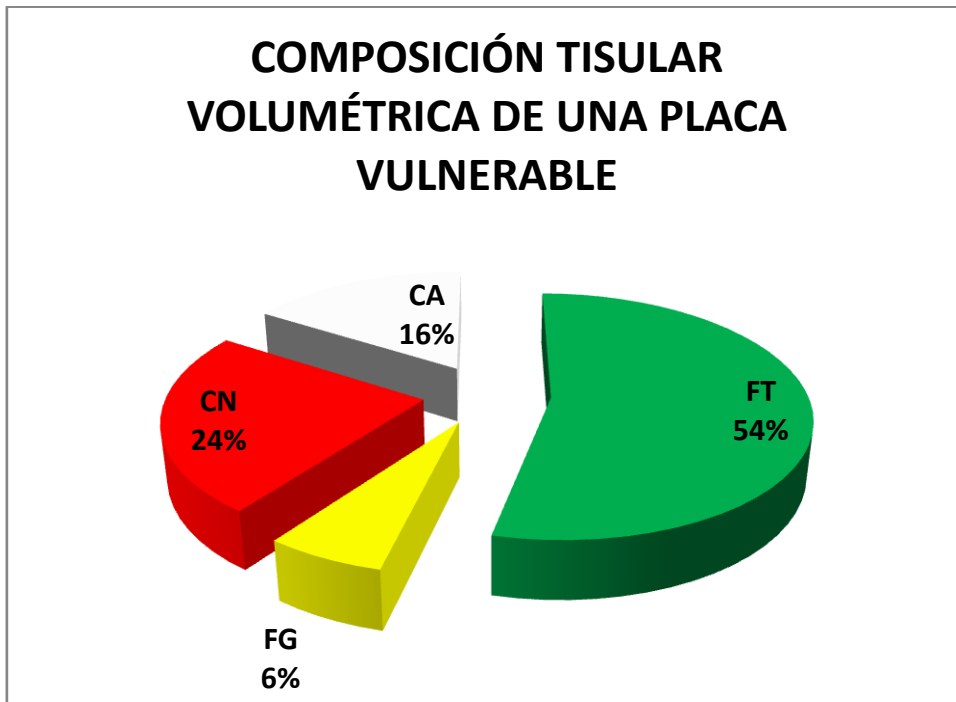
De las 253 placas estudiadas, 96 (38%) no se trataron con stents y se siguió su evolución. UNA de ellas originó un SCA en el plazo de un mes.

Dicho caso trataba de un varón de 71 años DM, DL y fumador que acudió a nuestro hospital por un síndrome coronario agudo de localización inferior con elevación de troponinas en el que se apreció una placa con TCFA en la CD que fue tratada con stent.

Además presentaba una lesión en DA media angiográficamente no severa, del 51% por análisis cuantitativo, cuyo estudio IVUS arrojaba los siguientes datos:

placa de 13,4 mm de largo, con un 53,8% (40,8 mm³) de tejido fibroso, 6,3% (4,8 mm³) de tejido fibrograso, 23,8% (18,1 mm³) de núcleo necrótico y 16,1% (12,2 mm³) de tejido cálcico, con un volumen total de 113 mm³, cuya parte más estenótica presentaba un 59,8% de carga de placa, con 6,6 mm² de área luminal mínima, con remodelado positivo.

Ilustración 84.



Además presentaba un TCFA tipo IVa, con un área de 3,15 mm², un grosor mayor de 1 mm y un arco expuesto a la luz del vaso de 110 grados. La foto de este TCFA aparece en la Ilustración 85:

Ilustración 85.

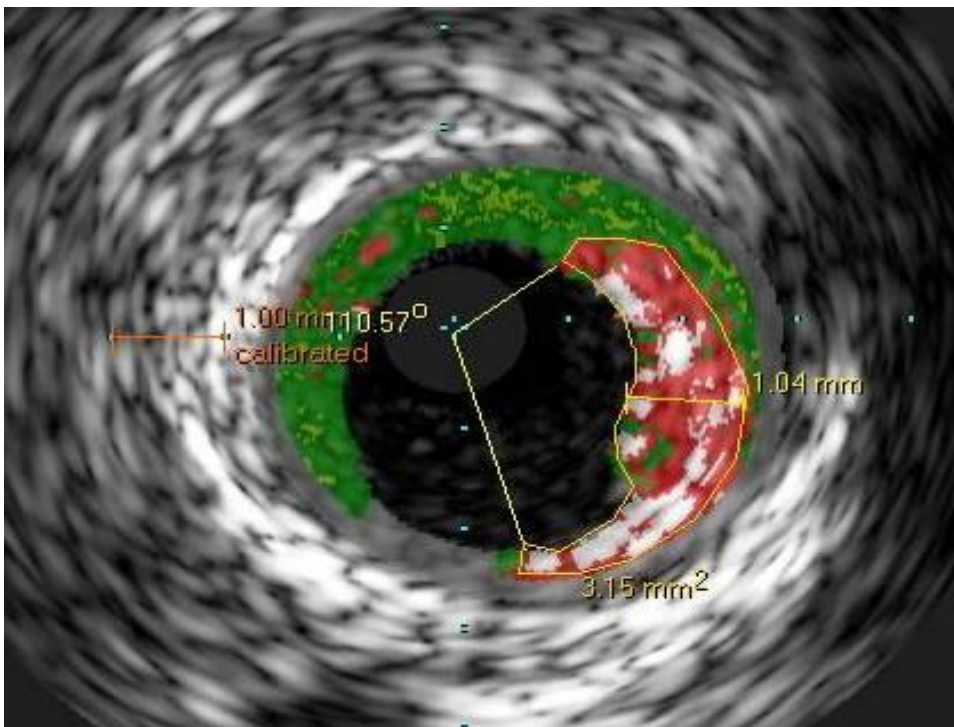
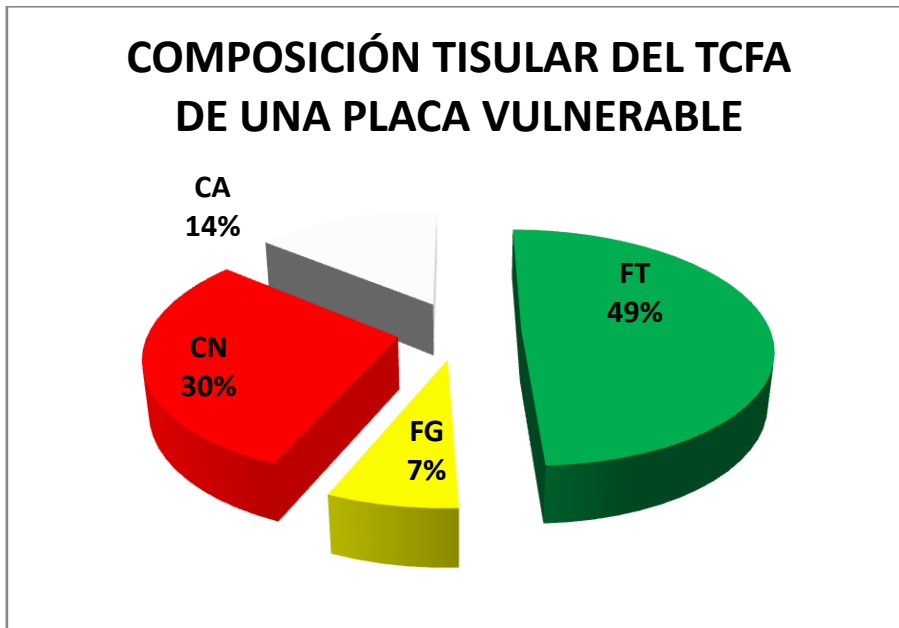


Ilustración 86.



Al cabo de un mes justo, el paciente volvió a urgencias por un nuevo SCA con elevación de troponinas con ECG con inversión de onda T en cara anterior.

Por tanto, dicha placa que fue estudiada en el ingreso previo, fue capaz de inestabilizarse en el plazo de un mes y causar un nuevo evento isquémico agudo. Así pues, a tenor de su evolución, podemos concluir que se trataba de una placa vulnerable y tuvimos la suerte de poderla retratar ecocardiográficamente hablando.

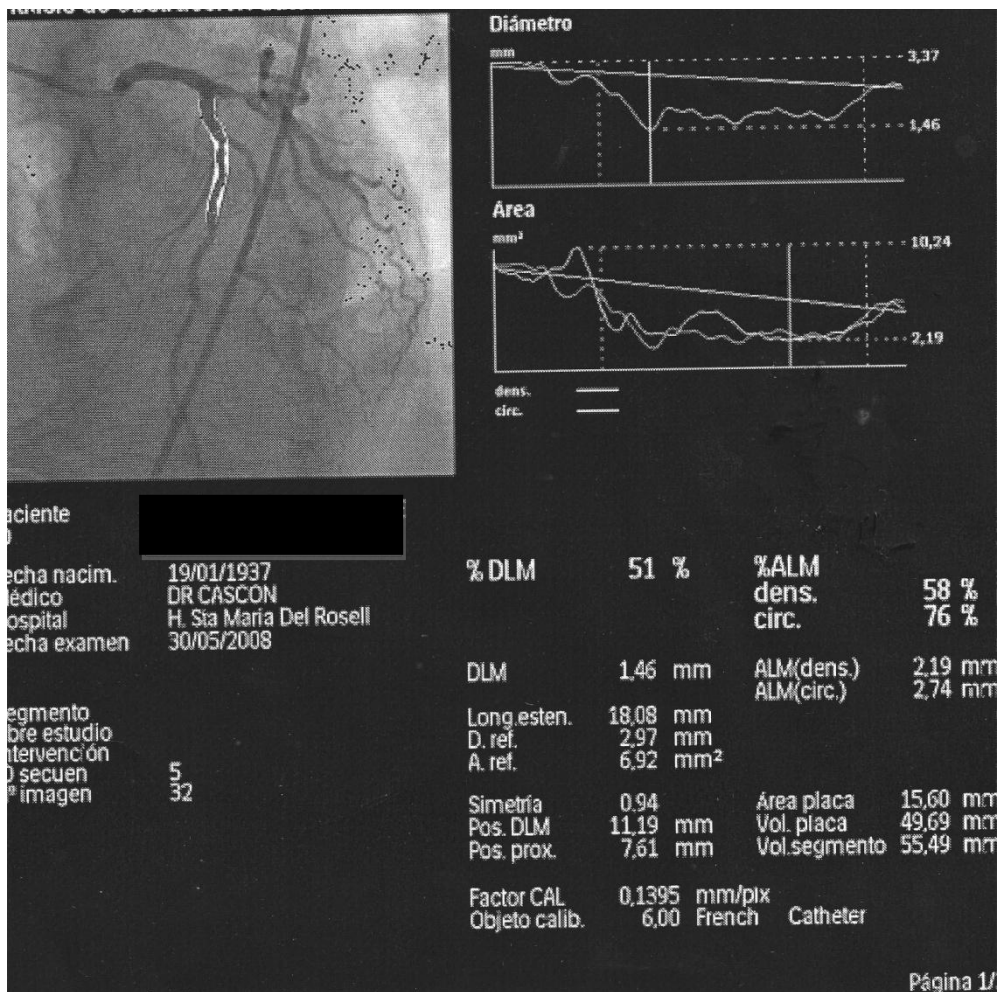
No podemos decir que toda placa vulnerable tenga esta imagen, pero sí que esta imagen corresponde a ciencia cierta a una placa vulnerable.



Ilustración 87.

Ilustración 88.

Análisis QCA de la lesión moderada de la DAM que posteriormente se inestabilizaría.



6) ANÁLISIS DE NÓDULOS CALCIFICADOS.

Se apreció mayor proporción de nódulos calcificados dentro de las placas inestables (23%) que dentro de las estables (12%), sin llegar a alcanzar significación estadística ($p=0,06$). Al comparar globalmente los tres grupos de placas tampoco hubo diferencias significativas con una $p=0,181$. Sin embargo en el análisis de regresión logística ajustado sí se evidenciaron. ($p=0,046$).

Ilustración 89.

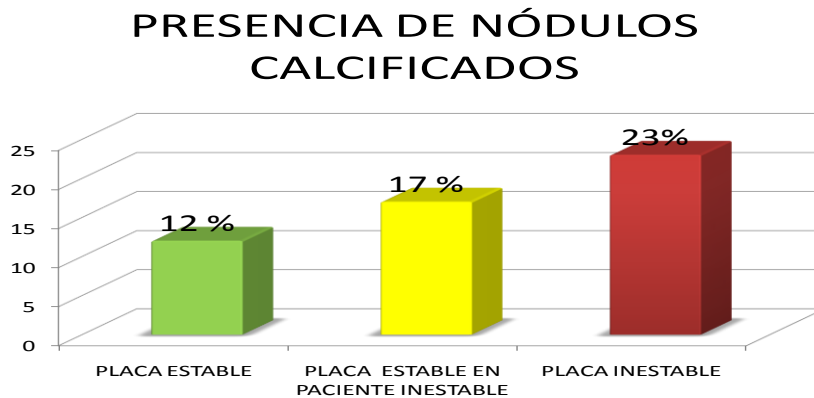


Tabla 58.

NODULOCALCIO * PLACA_SEGURA Crosstabulation

		PLACA_SEGURA			Total
		ESTABLE SEGURA	ESTABLE EN PAC INESTABLE	INESTABLE SEGURA	
NODULOCALCIO 0	Count	64	67	76	207
	% within NODULOCALCIO	30,9%	32,4%	36,7%	100,0%
	% within PLACA_SEGURA	87,7%	82,7%	76,8%	81,8%
	% of Total	25,3%	26,5%	30,0%	81,8%
1	Count	9	14	23	46
	% within NODULOCALCIO	19,6%	30,4%	50,0%	100,0%
	% within PLACA_SEGURA	12,3%	17,3%	23,2%	18,2%
	% of Total	3,6%	5,5%	9,1%	18,2%
Total	Count	73	81	99	253
	% within NODULOCALCIO	28,9%	32,0%	39,1%	100,0%
	% within PLACA_SEGURA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	28,9%	32,0%	39,1%	100,0%

Tabla 59.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,423 ^a	2	,181
Likelihood Ratio	3,487	2	,175
Linear-by-Linear Association	3,400	1	,065
N of Valid Cases	253		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,27.

7) ANÁLISIS DE LA EXPANSIÓN.

Una óptima expansión de un stent coronario resulta fundamental para evitar los fenómenos de re-estenosis y trombosis, y puede verse limitada por las características histológicas de la placa que se trata.

Se sabe poco acerca del impacto de la composición de la placa en la expansión de un stent.

Realizamos estudio de histología virtual a 96 pacientes consecutivos para angioplastia coronaria y stent directo.

Dicho examen se realizó previo al implante y tras el mismo, con sistema de retirada automática. Se calcularon los componentes histológicos del segmento coronario tratado y analizó su relación con la expansión volumétrica observada (calculada como un “diábolo” o suma de dos conos rectos elípticos truncados) respecto de la esperada (volumen del cilindro teórico).

Las características basales se muestran en la tabla 60 y 61.

Se aprecia que la expansión media alcanzada corresponde sólo al 67% de la teórica si nos referimos al área, y al 75% si nos referimos al volumen. Se compararon dos grupos de expansión. Por un lado aquellos cuya expansión fue menor del 75 percentil, y por otro los que la obtuvieron mayor o igual a dicho percentil.

Tabla 60.

		EXPANSION POR AREA(%)	EXPANSION VOLUMETRI CA(%)	SEGUNDOS	PRESION (Atm)
N	Validos	128	96	128	149
	Perdidos	127	159	127	106
Media		67,0285	75,0244	14,41	15,5101
Mediana		66,8535	76,1212	15,00	16,0000
Moda		68,98	43,70(a)	15	16,00
Percentiles	25	59,4933	68,9961	10,00	14,0000
	75	74,0921	81,6456	20,00	16,0000

Tabla 61.

Variable	Cohorte total n = 96	Expansión ≥ P ₇₅₊ n = 24	Expansión < P ₇₅₊ n = 72	P
Edad, años	62 ± 11	65 ± 10	61 ± 12	0.12
Varones, n (%)	74 (77)	19 (79)	55 (76)	0.78
IMC, Kg/m ²	29 ± 4	28 ± 5	29 ± 4	0.60
Insuficiencia renal previa, n (%)	3 (3)	1 (4)	2 (3)	1
ACV previo, n (%)	8 (8)	1 (4)	7 (10)	0.68
Enfermedad arterial periférica, n (%)	8 (8)	3 (12)	5 (7)	0.41
Diagnóstico SCA al ingreso, n (%)	46 (48)	8 (33)	38 (53)	0.10
Factores de riesgo cardiovascular				
Diabetes mellitus, n (%)	40 (42)	9 (39)	31 (43)	0.74
Dislipemia, n (%)	47 (49)	13 (54)	34 (47)	0.56
Hipertensión, n (%)	56 (58)	15 (62)	41 (57)	0.63
Fumador actual, n (%)	52 (54)	9 (37)	43 (60)	0.06
Obesidad, n (%)	35 (36)	8 (33)	27 (37)	0.71
Histología Virtual del Segmento				
Tejido fibroso, %	60 (50-66)	65 (57-70)	57 (49-66)	0.02
Tejido fibrolipídico, %	9 (7-13)	11 (7-15)	8 (7-11)	0.06
Core Necrótico, %	18 (12-27)	12 (8-21)	21 (14-27)	0.01
Calcio, %	10 (6-16)	9 (4-12)	10 (6-18)	0.27
Nódulos calcificados, n (%)	25 (27)	2 (9)	23 (33)	0.02
Grados de calcio, grados	90 (0-180)	80 (0-190)	90 (2-177)	0.53
TFCA tipo IV, n (%)	19 (20)	6 (25)	13 (18)	0.55
Longitud del segmento, mm	24 (17-30)	22 (13-28)	24 (17-31)	0.45
Índice de remodelado	1 (0.9-1.2)	1 (0.9-1.2)	1 (0.9-1.1)	0.22
Volumen de placa, mm ³	174 (109-254)	195 (95-297)	172 (110-238)	0.49
Expansión volumétrica, %	76 (69-82)	85 (83-90)	73 (67-78)	<0.01
Localización de las lesiones				
Descendente anterior, n (%)	43 (45)	13 (54)	30 (42)	
Circunfleja, n (%)	24 (25)	6 (25)	18 (25)	0.63
Coronaria Derecha, n (%)	28 (30)	5 (21)	23 (33)	
Stent farmacoactivo, n (%)	69 (72)	20 (83)	49 (68)	0.15
Plataforma acero, n (%)	47 (49)	12 (50)	35 (49)	0.91
Tiempo de inflado, seg.	15 (10-20)	15 (11-20)	15 (10-20)	0.43
Presión de inflado, atm.	16 (14-16)	16 (14-16)	16 (14-16)	0.50
Diámetro del stent, mm.	3.00 (2.75-3.50)	3.25 (3.00-3.50)	3.00 (2.75-3.50)	0.10
Longitud del stent, mm.	18 (15-24)	18 (15-24)	18 (15-24)	0.79
Área mínima del stent, mm ²	5.9 (4.6-7.8)	8.1 (6.3-9.2)	5.5 (4.3-6.9)	<0.01

Ilustración 90.

Histograma de frecuencias de la expansión del stent.

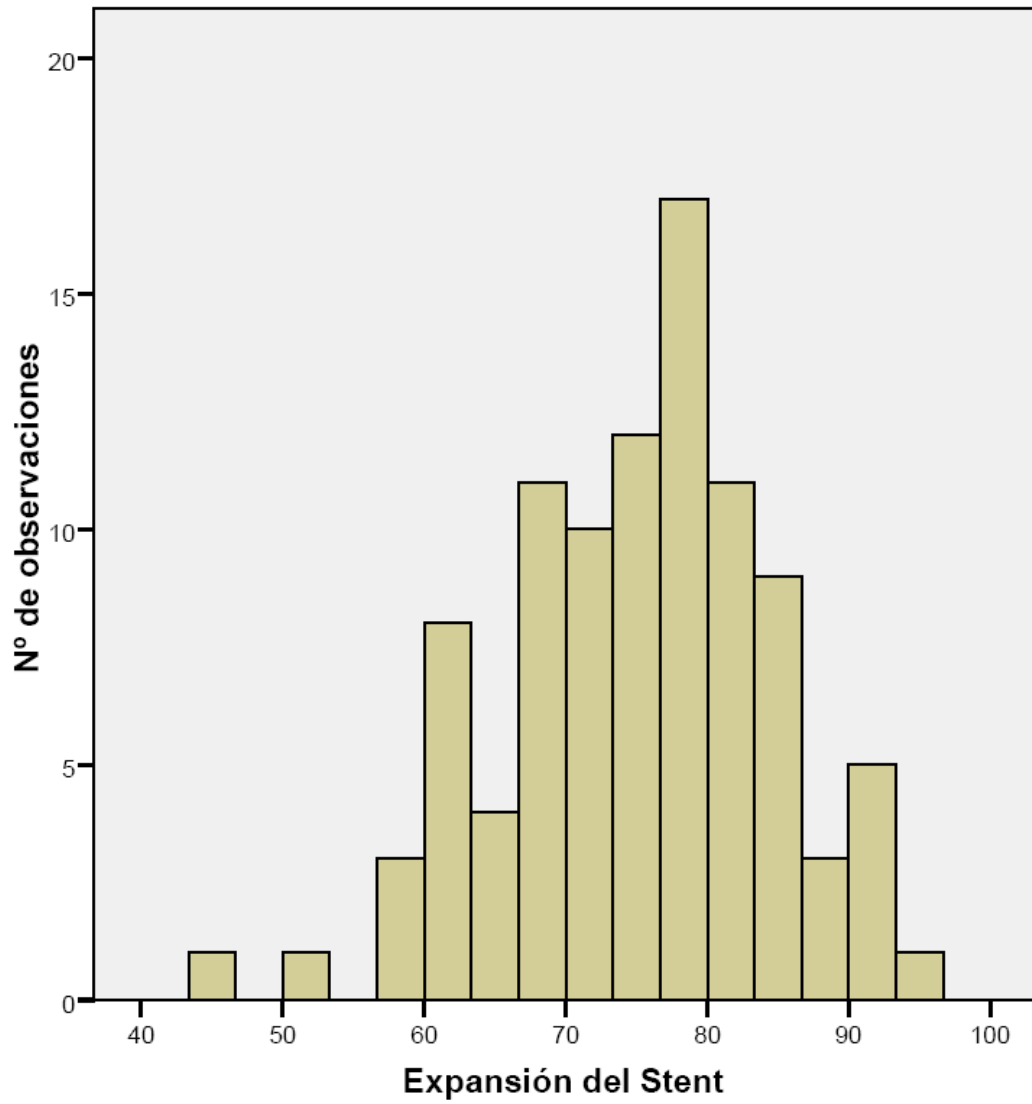


Ilustración 91.

Relación de la expansión lograda por el stent y el porcentaje de tejido fibroso de la placa tratada.

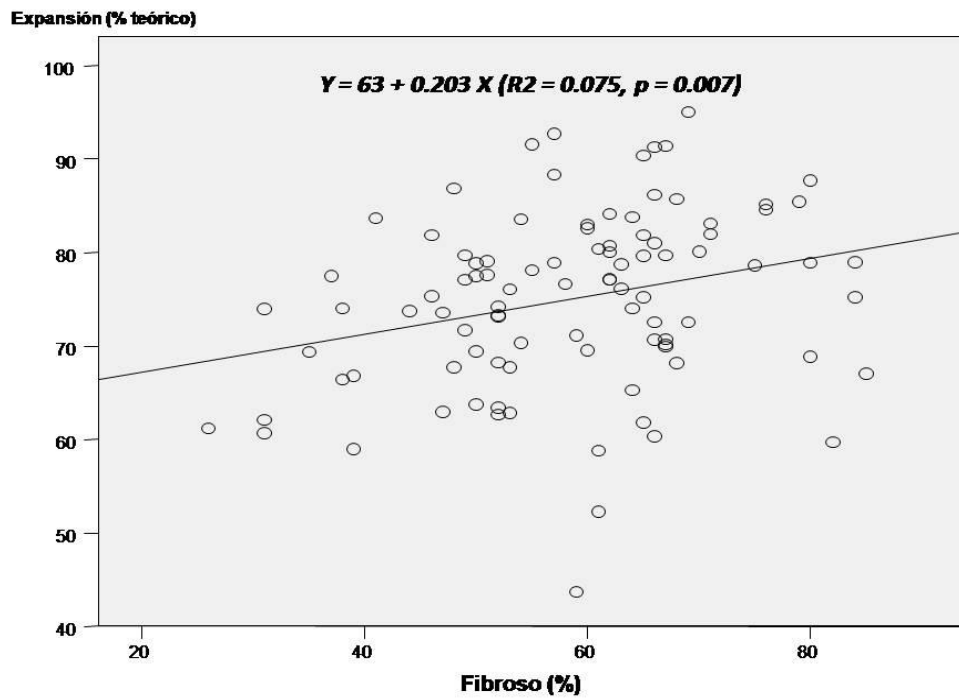


Ilustración 92.

Relación de la expansión lograda por el stent y el porcentaje de tejido lipídico de la placa tratada.

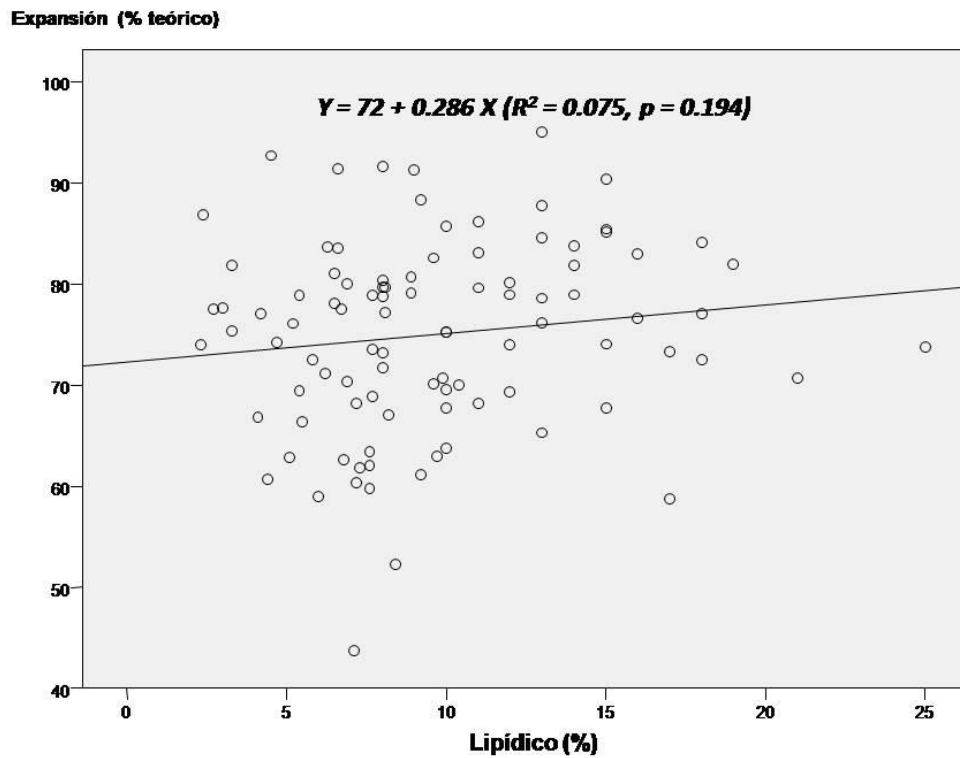


Ilustración 93.

Relación de la expansión lograda por el stent y el porcentaje de tejido cálcico de la placa tratada.

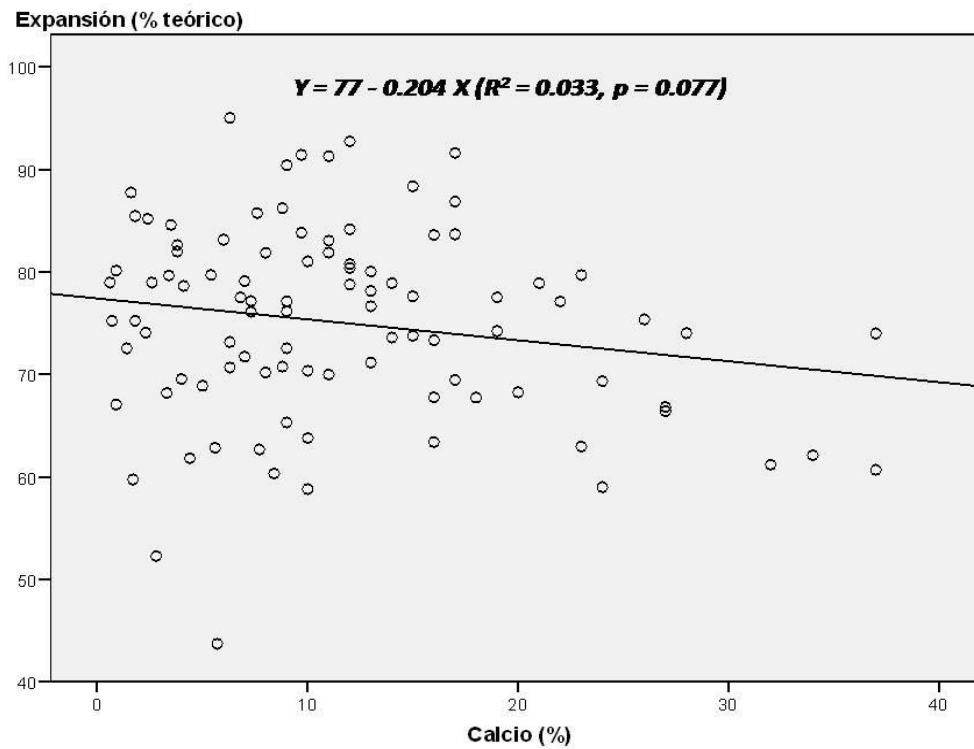


Ilustración 94.

Relación de la expansión lograda por el stent y el porcentaje de núcleo necrótico de la placa tratada.

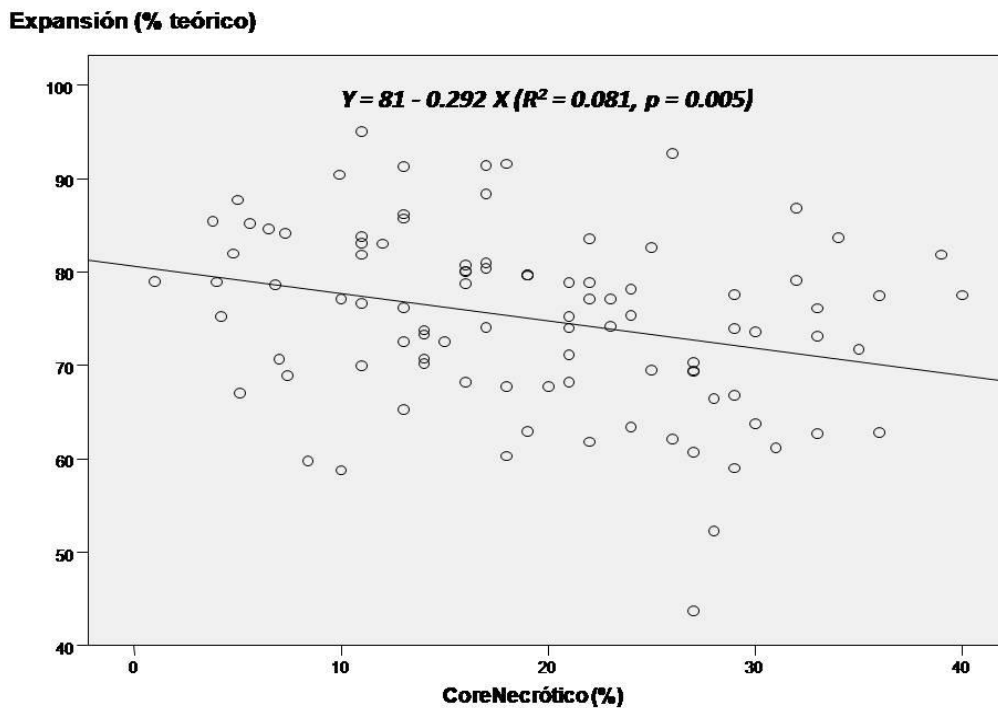


Ilustración 95.

Relación de la expansión lograda por el stent y la presión de inflado para el implante.

Expansión (% teórico)

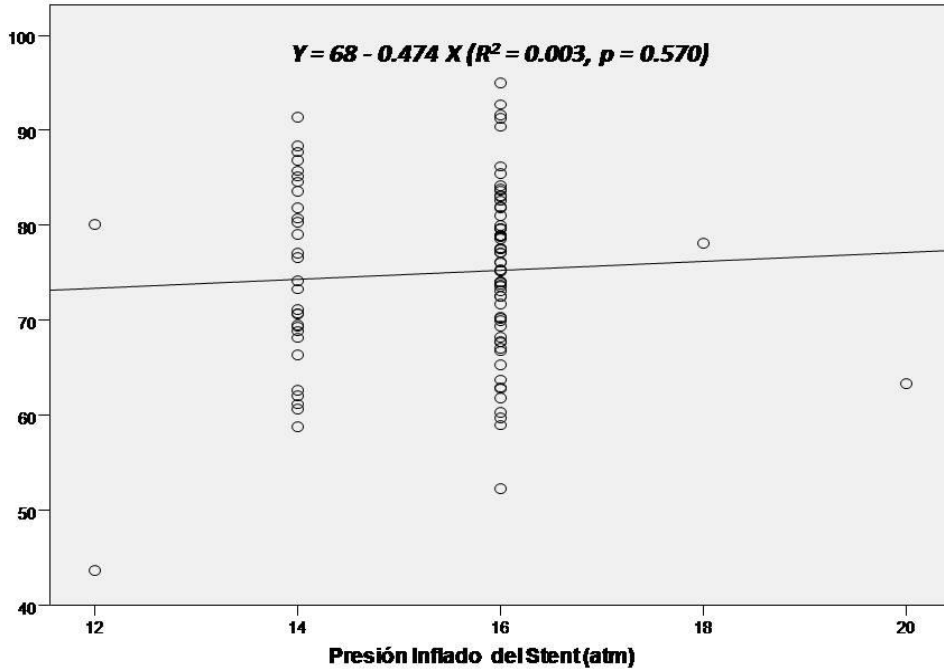


Ilustración 96.

Relación de la expansión lograda por el stent y el tiempo de inflado para el implante.

Expansión (% teórico)

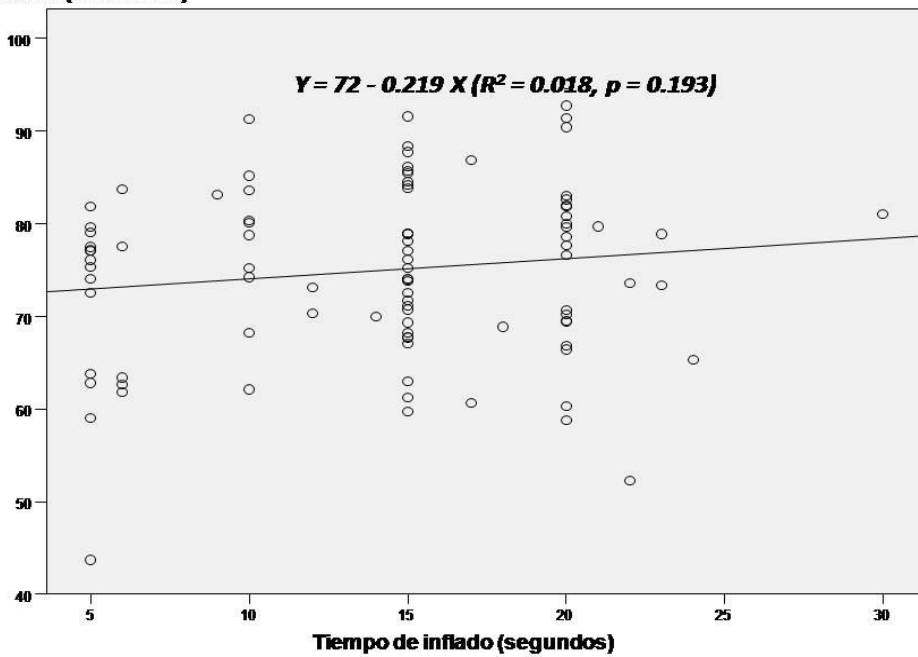
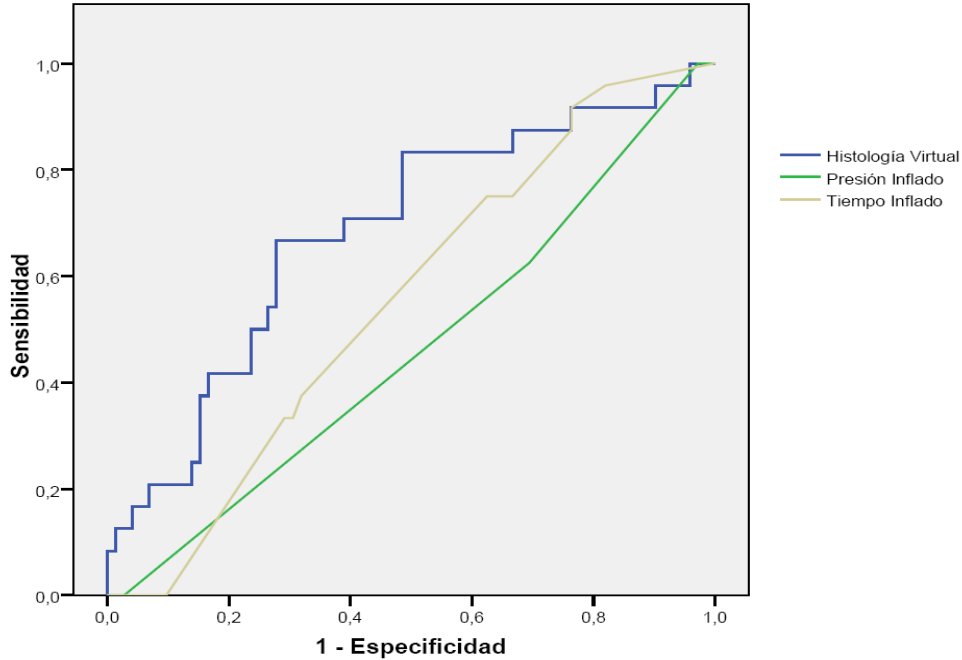


Ilustración 97.

Figura. Impacto relativo de la histología de la placa respecto de la presión y tiempo de inflado en la expansión del stent.



Variable	AUC	p	Intervalo de confianza 95%	
Histología Virtual	0.683	0.007	0.558	0.808
Presión de Inflado	0.462	0.577	0.330	0.593
Tiempo de Inflado	0.553	0.439	0.431	0.675

Tabla 62.

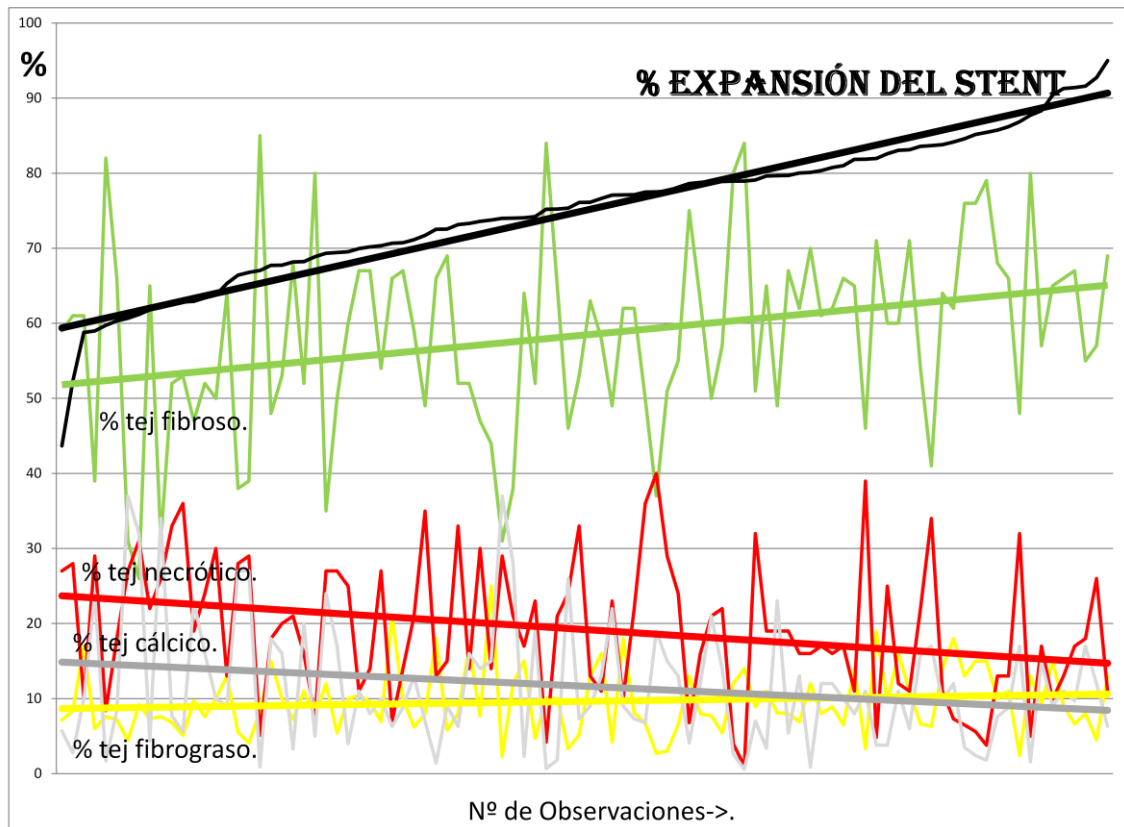
Relación multivariada entre los componentes histológicos del segmento enfermo y la expansión volumétrica del stent.

Variable	B [†]	95% IC	p	OR [†]	95% IC	p
Fibroso	0.20	0.05/0.34	0.01	1.04	1.01-1.09	0.04
Fibrolipídico	0.23	-0.21/0.68	0.30	1.08	0.98-1.20	0.13
Core necrótico	-0.27	-0.06/-0.49	0.01	0.93	0.88-0.99	0.03
Calcio	-0.23	0.00/-0.45	0.05	0.94	0.88-1.00	0.09
	R ²	R ² ajustado	-	AUC	95% IC	p
Contribución de la histología virtual sobre la expansión del stent	0.132	0.063	-	0.683	0.558-0.808	0.007

AUC = Área bajo la curva Receiver Operating Characteristic; IC = Intervalo de Confianza; OR = Odds Ratio (expansión > P₇₅).

† Ajustado por tiempo de inflado, presión de inflado y tipo de plataforma.

Ilustración 98.



Las placas de ateroma con poco componente fibroso y con alta cantidad de calcio y núcleo necrótico son aquellas en las que la expansión del stent es peor y por lo tanto más susceptibles de optimización posterior.

La cantidad de nódulos calcificados fue estadísticamente mayor en el grupo de stents con peor expansión.

La contribución de la composición de la placa por histología virtual en la predicción de la expansión de un stent coronario parece “modesta” en nuestro estudio, aunque superior a la presión del inflado y su duración.⁸⁵

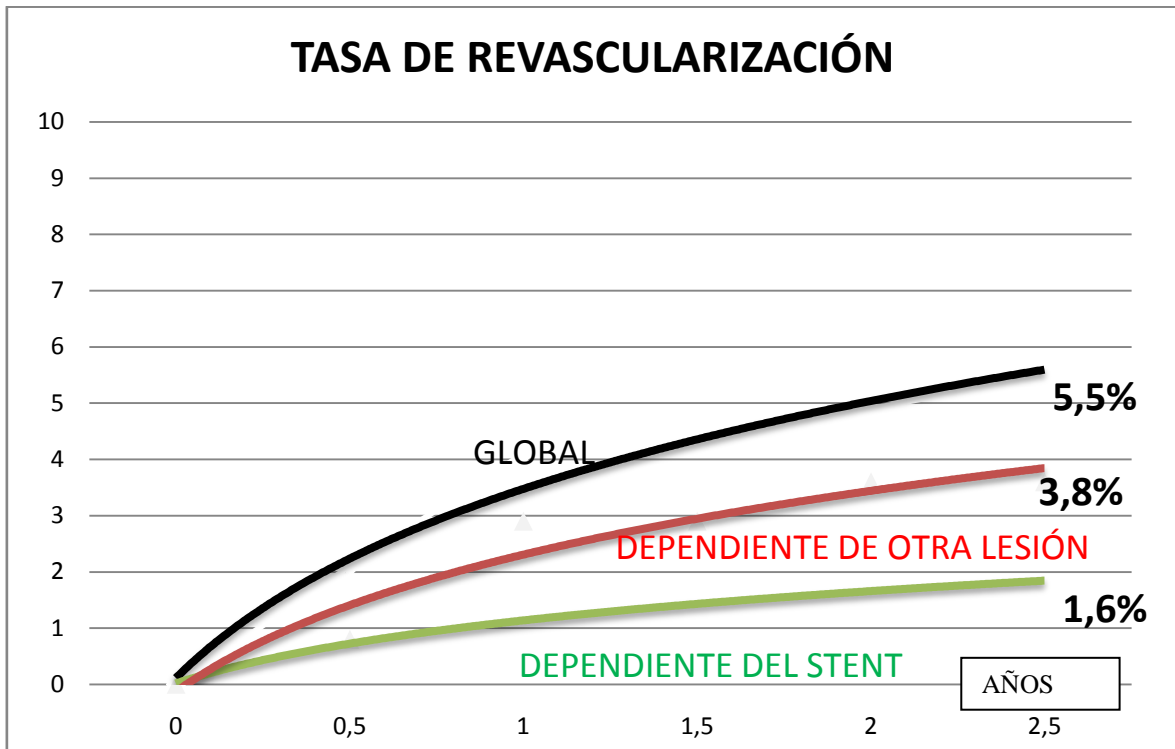
8) ANÁLISIS DEL SEGUIMIENTO.

Se trató de contactar con los 185 pacientes telefónicamente, sin éxito en 3 de los casos. 2 pacientes fallecieron. De los 180 restantes, 10 necesitaron una nueva revascularización (5,5%). De estos 10 pacientes, en 3 la revascularización se realizó en la placa tratada por nosotros previamente con stent. En 7, la revascularización fue debida a la inestabilización de otra placa previa que se dejó sin tratar en el cateterismo de inclusión. De estas 7 placas, sólo una de ellas había sido previamente estudiada por nosotros mediante histología virtual, que es la placa que se inestabilizó al mes, y que ha sido ampliamente descrita en páginas anteriores.

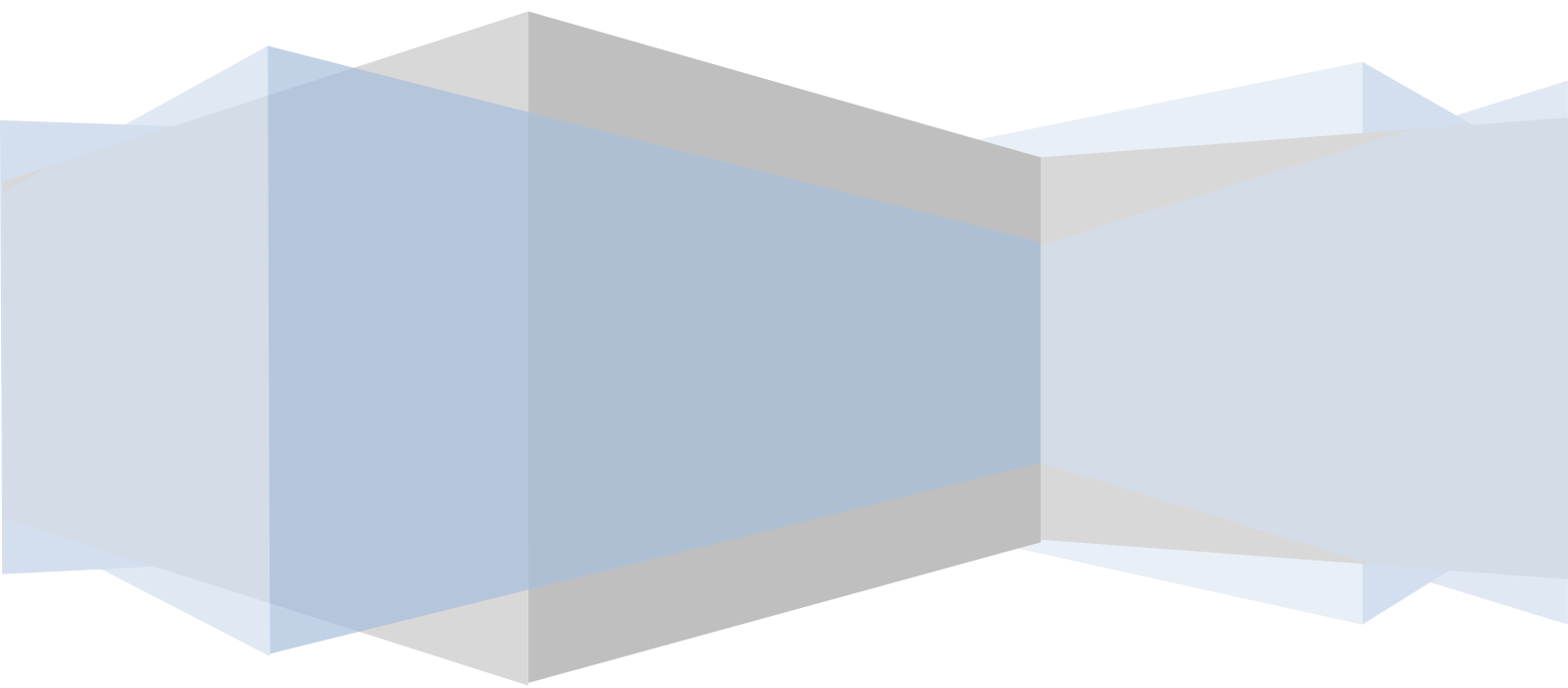
La mediana de seguimiento fue de 576 días, con un rango intercuartílico de 232-843. El máximo fue de 1015 días.

Por tanto la tasa de re-vascularización al cabo de dos años y medio de seguimiento fue del 5,5%. La tasa de re-vascularización asociada a la lesión causal (en la que se colocó el stent) fue del 1,6 %, mientras que la no relacionada con la lesión causal fue del 3,8%.

Ilustración 99.



DISCUSIÓN.



La discusión de este trabajo se antoja difícil debido a la escasez de estudios publicados sobre histología virtual, lo cual reduce nuestra capacidad de comparación con datos previos.

TAMAÑO MUESTRAL.

El tamaño de nuestra muestra, 253 placas en 185 pacientes, nos parece satisfactorio, teniendo en cuenta que el *Registro Volcano*, realizado por 37 centros en USA, Europa y Japón consiguió estudiar 292 placas. También es verdad, que el estudio PROSPECT, el mayor realizado, comunicado en el TCT de 2009, sin publicar hasta la fecha, estudió 615 pacientes, 2689 lesiones y un seguimiento de 3 años.

COMPONENTES TISULARES.

Las conclusiones del *Registro Volcano* reflejan que con la edad, las placas contienen más calcio y más núcleo necrótico, mientras que nosotros detectamos mayor cantidad de tejido fibrograso, y una tenencia no significativa a tener menos núcleo necrótico. En nuestro estudio, la presencia de calcio no guardó relación con la edad.

La diferencia de resultados podría deberse a que nosotros medimos la proporción de cada tejido con respecto a los otros, en un volumen de placa. Ellos la miden teniendo en cuenta la media de las áreas de todos los cortes de la placa. En nuestro caso tenemos el problema de la fiabilidad de la retirada automática de la sonda IVUS a la hora de estimar volúmenes. Ellos consiguen eludir este problema con la media de las áreas, pero también está claro que dicha media no es equiparable al volumen que es lo que en realidad se trata de estudiar.

Aparte, podemos haber incurrido en un sesgo de selección, ya que las placas muy calcificadas (aparentemente más frecuente en sujetos ancianos) no pueden ser

estudiadas por IVUS directamente, sino que requieren pre-tratamiento previo con balón, y por lo tanto no han sido incluidas en nuestro estudio.

Hay autores que han encontrado mayor cantidad de núcleo necrótico y calcio (por HV-IVUS) en placas de diabéticos, así como mayor número de TCFA, como Nasu K. et al, si bien su estudio se limitó sólo a 90 pacientes, sólo estudiaron el vaso culpable, y todos los pacientes presentaban angina estable.⁸⁶

Lindsey JB et al. en 2009, en un estudio de 54 pacientes demostraron asociación del TCFA en pacientes diabéticos de más de 10 años de evolución, respecto a los de menos tiempo.⁸⁷

Otros estudios⁸⁸, realizados en autopsias de sujetos fallecidos por muerte súbita, revelaron que las arterias de los diabéticos presentaban mayor carga de placa, mayor remodelado y núcleo necrótico más grande.

En el nuestro, no se encontraron diferencias en la composición de las placas en función de la diabetes, ni analizando el grupo de los pacientes estables por separado, ni el de pacientes con S.C.A., ni ambos grupos juntos. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la presencia de TCFA ni en cuanto al remodelado.

La falta de diferencias en la proporción de los cuatro tejidos entre pacientes estables e inestables coincide plenamente con el estudio de similares características de Li XM et al⁸⁹

El *Registro Volcano* coincide con éste en que la cantidad de núcleo necrótico se asocia a inestabilidad de la placa.

El volumen de núcleo necrótico se asoció en nuestro estudio a las placas inestables con respecto a las que no lo eran. Dicho volumen, a su vez, también se asoció con la presencia de troponinas elevadas en un modelo de regresión lineal ajustado por los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Teniendo en cuenta que la elevación de troponinas es un marcador pronóstico de alto riesgo en el síndrome coronario agudo, podríamos concluir que un volumen elevado de núcleo necrótico se asocia positivamente con síndromes coronarios de alto riesgo. Dichos datos concuerdan con el estudio de Gary S. Mintz de 2008 de 225 pacientes⁹⁰. Sin embargo con el cociente núcleo necrótico/calcio denso, con el que ellos también obtuvieron asociación estadística, nosotros no. Estudiaron dicho cociente debido a datos previos que sugerían que las placas inestables tienen mayor CN y menor CA que las estables.^{91, 92, 93, 94}.

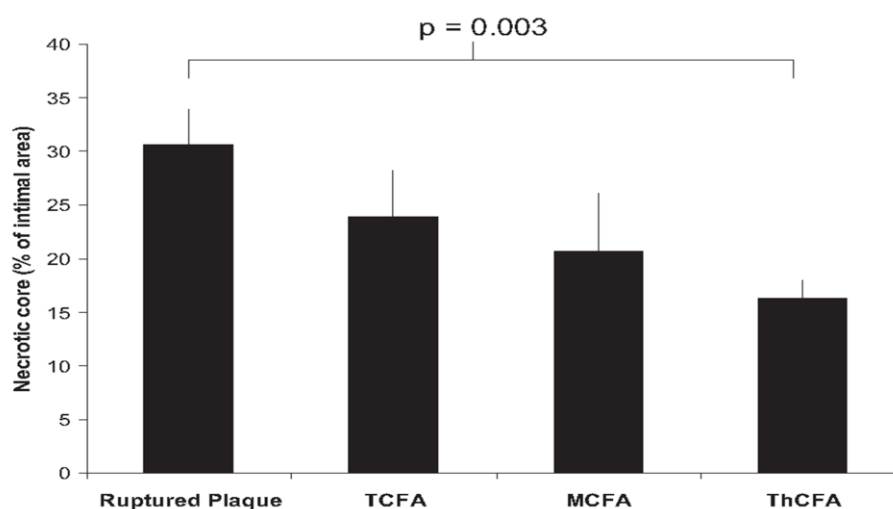
El mismo grupo, en otro estudio similar con 473 pacientes masculinos, demostró la asociación del mismo cociente con el hábito tabáquico y alteración de las cifras lipídicas, ambos conocidos como factores de riesgo de muerte súbita en hombres⁹⁵.

No obstante, como es sabido, el algoritmo del aparato de IVUS tiende a asociar erróneamente un halo de tejido rojo alrededor del tejido blanco detectado, por tanto el estudio de ese cociente no resulta del todo fidedigno. Además, sólo se estudiaron placas responsables de S.C.A., y la asociación con los lípidos resultó positiva considerando dos grupos, uno con colesterol total menor de 210 y/o ratio colesterol total/HDL<5 y otro con colesterol total mayor de 210 y/o ratio colesterol total/HDL>5, lo cual resulta un tanto artificioso.

El mismo autor, también detectó diferencias no sólo en el volumen de núcleo necrótico, sino también en la proporción de núcleo necrótico en lo que a placas de pacientes con síndrome agudo y pacientes estables se refiere. Respecto a esto hay que comentar que no estudiaron el volumen total de la placa, sino sólo los 10 mm centrados alrededor del corte con área luminal mínima.⁹⁶ Podría ocurrir que el núcleo necrótico se acumulase en el centro de la placa y los extremos contuvieran más tejido fibroso, y así, analizando la placa en su totalidad, se modificaría la proporción de núcleo necrótico y no su volumen total.

Estudios de necropsias⁹⁷ también detectaron mayores volúmenes de núcleo necrótico en las placas supuestamente más inestables. Las placas rotas presentaban un núcleo necrótico del 30%, los TCFA del 24% y los fibroateromas de cápsula gruesa del 16%.

Ilustración 100.



Necrotic Core Size of Advanced Coronary Lesions

The mean necrotic core size of thick-capped fibroatheroma (ThCFA) was significantly lower than the necrotic core size of ruptured plaques in our study. Mean necrotic core size is reflected as a percentage of intimal area for ruptured plaque and fibrous cap atheroma. MCFA = medium-capped fibroatheroma; TCFA = thin-capped fibroatheroma.

ÍNDICE DE REMODELADO.

En cuanto al índice de remodelado, diversos autores, como Smits y colaboradores,⁹⁸ Schoenhagen y colaboradores⁹⁹ y Nakamura y colaboradores¹⁰⁰ han demostrado mediante IVUS que es más frecuente el remodelado positivo de las lesiones de pacientes inestable en comparación con los estables. (50 frente a 21,6%; 51,8 frente a 19,6%; y 79,6 frente a 35,2% respectivamente.

También estudios de autopsias han mostrado que el remodelado positivo se asocia con lesiones con características histológicas de vulnerabilidad de la placa, como la presencia de núcleo lipídico de gran tamaño y un gran número de macrófagos en la cápsula de la placa.^{101, 102}

Owen y colaboradores,¹⁰³ mediante OCT, estudiaron la asociación entre el remodelado positivo y las características de vulnerabilidad de las placas, in vivo. Las

placas con remodelado positivo presentaban los rasgos característicos de las placas vulnerables, corroborando los estudios previos ex vivo y explicando la vinculación entre el remodelado positivo y las presentaciones clínicas inestables.

Utilizando el HV.-IVUS, Fujii y sus colaboradores¹⁰⁴ han demostrado que las lesiones con remodelado positivo tiene un área media de la zona fibrolipídica de la placa mayor, a la vez que el área del núcleo necrótico es menor. Por otro lado, Rodríguez Granillo y colaboradores¹⁰⁵ no encontraron diferencias en el área de la zona fibrolipídica en relación con el remodelado, pero sí mayor área del núcleo necrótico.

Nosotros hemos demostrado la asociación del remodelado positivo con las placas inestables (causantes de los S.C.A.), respecto de las estables (no causantes de S.C.A.)

FIBROATEROMA DE CAPSULA FINA.

La definición de TCFA no está claramente estandarizada. Nosotros consideramos TCFA a la placa que presenta un porcentaje de núcleo necrótico confluyente mayor del 10%, en contacto con la luz del vaso (sin que se aprecie entre ambos, tejido fibroso alguno) en dos fotogramas consecutivos con un sistema de retirada automática a 1 mm/seg. La mayoría de los trabajos requieren su visualización en 3 fotogramas, pero la retirada es de 0,5 mm/seg. Otros exigen una carga de placa mayor del 40%. Otros un arco de exposición a la luz del vaso determinado.¹⁰⁶

La mayor o menor restrictividad empleada, explicaría que nosotros hallásemos un prevalencia de TCFA del 37% en las placas estudiadas, y otros autores como Rodríguez Granillo et al del 61,8%.¹⁰⁷ Dicho dato nos sorprende aún más, teniendo en

cuenta que él sólo estudió placas no culpables, en teoría, menos propensas a contener TCFA.

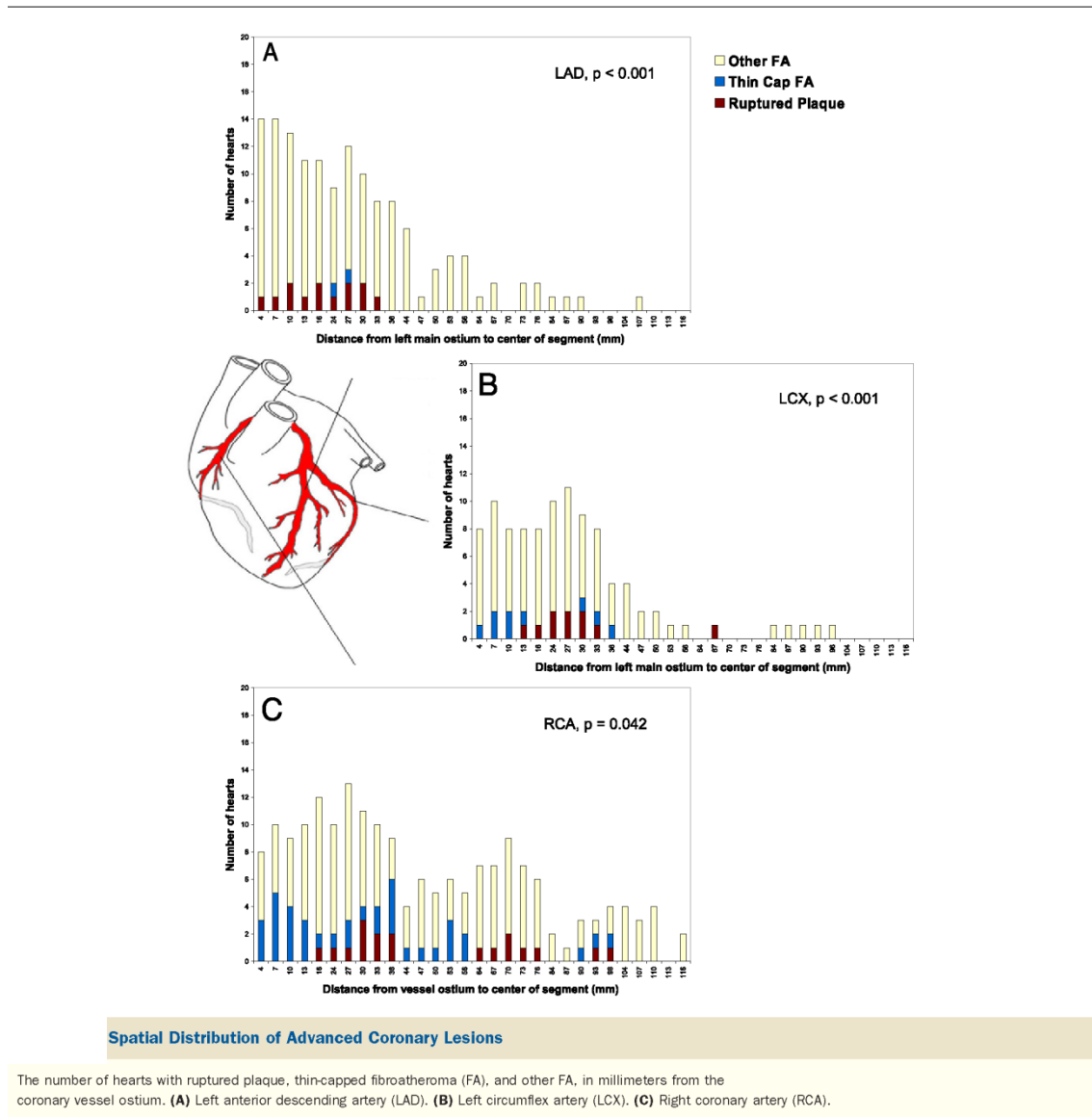
Además, si tenemos en cuenta la técnica más precisa para el diagnóstico de TCFAs, como es el examen histológico de necropsias, leemos un artículo de Pavan K. et al del JACC de 2007¹⁰⁸, donde en autopsias de 50 corazones, 33 de ellos procedentes de fallecidos por causa cardíaca, encontraron tan sólo 23 TCFAs, y dentro de los corazones con TCFA, una media de 1,15 TCFA por corazón. Otros estudios como el de Farb et al.¹⁰⁹ informaron de una media de 1,22 TCFAs por corazón.

Además, en cuanto a la distribución, afirman que las placas rotas y TCFAs se agrupan en la parte proximal de la DA y CX. 50% de todas la placas rotas y TCFAs están presentes en los primeros 22 mm, y 90% en los primeros 33 mm de éstas arterias. En la CD, 50% de placas rotas y TCFAs se observan en los primeros 31 mm y 90% en los primeros 74.

A tenor de los datos publicados, podría decirse que aunque la aterosclerosis sea una enfermedad progresiva, crónica, inflamatoria y sistémica, los hallazgos de TCFA y placas rotas son infrecuentes en las arterias coronarias y focalmente distribuidos.

Ilustración 101.

Distribución de TCFA hallados en autopsias.



La presencia de TCFA se asoció estadísticamente a la presencia de placa inestable. Teniendo en cuenta los datos de nuestro estudio, el Valor Predictivo Positivo de la presencia de TCFA en una placa, a la hora de predecir su inestabilidad, fue del 82%. Esto quiere decir que si encontramos un TCFA en una placa, hay un 82% de

probabilidades de que se trate de una placa inestable. La O.R. fue de 6,2. IC 95% (2,9-13). Esto quiere decir que la probabilidad de encontrar TCFA respecto a no encontrarlo en una placa inestable es 6 veces mayor que en una placa estable.

La asociación entre TCFA y paciente inestable ha sido encontrada por investigadores como Rdzanek et al¹¹⁰ y Rodríguez Granillo et al.¹¹¹ Nosotros la hemos encontrado entre TCFA y placa inestable.

Se confirma así por tanto “*en vivo*” la asociación encontrada en estudios de necropsias, donde por ejemplo, Virmani et al, en una larga serie de víctimas de muerte súbita cardíaca, halló que la ruptura del TCFA fue el factor precipitante para la formación del trombo mortal en el 60% de los casos. Además, el 70% de esos pacientes presentaban otro TCFA que todavía no se había roto.¹¹²

Es interesante destacar que hemos obtenido mayor número de TCFA en las placas responsables de SCA que en las placas no responsables de pacientes con SCA, pero además también mayor número en éstas últimas que en las de los pacientes estables.

Por tanto, en un paciente que ha tenido un SCA por ruptura de una placa, y presenta además otras lesiones remotas, éstas tienen un perfil más vulnerable que las placas encontradas en los pacientes estables.

Esto iría a favor de la teoría del “paciente inflamado”, en el que progresarían a la vez varias placas hacia la inestabilidad, y una de ellas es la que se rompe en primer lugar.

La presencia de TCFA se asoció en nuestro estudio al hábito tabáquico, con significación estadística en un modelo univariado, manteniéndose en el multivariado. Dicho dato no había sido publicado hasta el momento, pues trabajos como el publicado por Rodríguez Granillo et al.¹¹³ con 55 pacientes no hallaron asociación entre la presencia de TCFA y los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

El hecho de que los TCFA no se localicen justo en la zona de mayor estenosis de la placa, sino proximal a ésta, es algo a tener en cuenta a la hora de tratar la placa, pues deberíamos utilizar stents un poco más largos de lo habitual, y tratar de cubrir el TCFA, que muchas veces no protruye en el luminograma. Este hecho explicaría además resultados discordantes, como los de Surmely et al en el que publican menor área de Núcleo necrótico en placas de pacientes inestables que en las de los estables. En dicho estudio miden las áreas de los componentes tisulares justo en la zona de mayor estenosis.¹¹⁴

Arco de TCFA.

Intuitivamente, nosotros entendemos, que cuanto mayor superficie de contacto de la cápsula fibrosa fina de un Fibroteroma tenga con la luz del vaso, más probabilidad habrá para su ruptura en algún punto.

Mientras realizábamos la inclusión de los pacientes, veíamos que las placas más inestables y complicadas, presentaban un fibroateroma con mucha superficie expuesta a la luz del vaso. Decidimos por tanto medir el ángulo de exposición a la luz con un transportador de ángulos, y comparar el de las placas inestables con el de las demás. Obtuvimos diferencias significativas que confirmaron nuestras suposiciones. No

obstante, no obtuvimos diferencias significativas entre las placas estables de pacientes inestables y las placas verdaderamente estables.

Podríamos sospechar entonces que en un “paciente inflamado” hay varias placas con riesgo moderado de romperse, pero son aquellas con el arco de TCFA más grande las que darían el salto cualitativo hacia la ruptura.

Hasta el momento, no hay ningún trabajo publicado en la literatura que estudie esta característica. La única aproximación, la encontramos en el estudio de Lindsey 2009¹¹⁵, en el que para considerar a un TCFA como tal, exigían que le núcleo necrótico se extendiese más de 14 píxeles alrededor de la circunferencia que forma el lumen.

Nosotros obtuvimos un punto de corte para el arco de TCFA de 105 grados, por encima del cual, tres cuartas partes de las veces nos encontraríamos ante una placa inestable.

EXPANSIÓN.

La expansión, la aposición, la disección en bordes, los aneurismas y la estenosis residual en bordes, son factores relacionados con la trombosis de los stents.

La expansión está relacionada además con el fenómeno de re-estenosis.

Su cuantificación no está metodológicamente estandarizada. Hay quien considera sub-expansión a un área mínima (M.S.A.) inferior a 5,5 mm² para un stent farmacoactivo y 6,5 mm² para uno convencional. Otros consideran que el diámetro mínimo del corte MSA debe ser como máximo 0,5 mm inferior al diámetro nominal del stent. Hay quienes utilizan el cociente entre el MSA y la media de áreas de la referencia proximal y distal. Nosotros hemos utilizado un modelo propio basándonos en el cociente entre el MSA y el área teórica del stent aportada por el fabricante, así como el

cociente entre la aproximación del volumen real conseguido por el stent al expandirse dentro de la placa y el volumen teórico que debería haber alcanzado.

La expansión media respecto al área fue del 67% y respecto al volumen del 75%. Estos datos concuerdan plenamente con el estudio de Gary Mintz del 2007¹¹⁶ con 200 pacientes en el que alcanzaron una expansión media por área del 66%. Por tanto, queda demostrado que la expansión en condiciones ideales, poco tiene que ver con la expansión que realmente ocurre en el interior de la placa. El mismo estudio, evidenció que la expansión era independiente de si el stent era convencional o recubierto, indicando por tanto que el polímero que contiene el fármaco no afecta a la expansibilidad. Además concluyó que la expansión del stent no podía ser predecida por los hallazgos previos del IVUS convencional (morfología de la placa, grados del arco de calcio, localización y longitud del calcio, etc).

Estos datos nos animaron a completar el estudio utilizando la Histología Virtual.

Nosotros observamos que las placas de ateroma con poco componente fibroso y con alta cantidad de calcio y núcleo necrótico son aquellas en las que la **expansión** del stent es peor y por lo tanto más susceptibles de optimización posterior.

La expansión del stent en relación con la histología de la placa también fue estudiada por Gary Mintz et al , con un estudio de tamaño muestral similar al nuestro, con similares resultados, si bien es cierto que su diseño fue mucho más pobre, al considerar sub-expandidos, stents con área menor a 5 mm², independientemente del tamaño nominal del mismo. Creemos que un valor absoluto de expansión no es buena referencia, ya que el área mínima alcanzada por un stent estará siempre en relación con su tamaño. Los stents más grandes tenderán siempre a alcanzar mayor área. Nosotros hemos considerado la sub-expansión en función del cociente volumen real y volumen teórico, creyéndola mucho más representativa.¹¹⁷.

Actualmente, desconocemos la explicación por la que el Núcleo Necrótico dificulta la expansión de los stents, pues aparentemente no se trataría de un tejido duro, desde el punto de vista físico.

SEGUIMIENTO.

Nuestro estudio tiene un seguimiento de 2 años con una mediana de 576 días. El del estudio PROSPECT fue de 3 años. Creemos que es bastante satisfactorio teniendo en cuenta las diferencias de dimensión y logística entre ambos estudios.

Según nuestra muestra, la necesidad de re-vascularización asociada al stent que se implanta en la lesión responsable de evento que origina el ingreso, en un seguimiento de 2 años, es del 1,6%, mientras que la asociada a otras placas no tratadas es del 3,8%, más del doble, por lo que la importancia de detectar las placas vulnerables cobraría gran interés a la hora de reducir la necesidad de nuevas revascularizaciones. Incluso hay autores que encuentran una necesidad de revascularización de placas no tratadas del 6%, en el primer año de seguimiento, como es el de Glaser et al, con 3747 pacientes¹¹⁸, o el mismo estudio PROSPECT de 6,4% el primer año y 11,6% el tercer año.

Por nuestra parte, en nuestro laboratorio seguiremos aumentando la casuística y los seguimientos, en trabajos posteriores, tratando de aportar algo más de luz al tema de la búsqueda de la placa vulnerable.

¿Placa vulnerable o paciente vulnerable?

Son diversos los estudios que han demostrado una elevación de marcadores sistémicos inflamatorios (proteína C reactiva¹¹⁹, metaloproteinasas¹²⁰, etc) en pacientes que han sufrido un SCA. De hecho, la persistencia de niveles elevados de los mismos predice la recurrencia de eventos. Por otra parte, la asociación de múltiples placas “inflamadas” y elevación de marcadores inflamatorios sistémicos sugiere que no sólo existen placas vulnerables sino también “pacientes inflamados”, en el que varias placas podrían evolucionar hacia la inestabilidad, siendo una la que se rompe en primer lugar originando el evento clínico.

Son diversas las características estructurales y los mecanismos fisiopatológicos que se han relacionado con el desarrollo de eventos agudos. Entre ellos cabe destacar la presencia de estenosis complejas, trombosis, erosiones o fisura de las placas. Los pacientes con manifestaciones agudas del proceso aterosclerótico presentan una o varias de estas características, pero no necesariamente todas. De igual manera, hay pacientes con lesiones de estas características que nunca desarrollan un proceso agudo. Por tanto, aunque la presencia de dichas lesiones pueda suponer un riesgo para el desarrollo de eventos agudos, no es el único factor. Cada vez está más arraigado en la literatura el concepto de “sangre de alto riesgo”, “sangre trombogénica”¹²¹ o “sangre vulnerable”. En un porcentaje sustancial de pacientes, los estudios post-mortem muestran placas trombosadas sin fisuras detectables, sugiriendo que debe existir un estado trombogénico que confiere vulnerabilidad al paciente. En estos casos no sería precisa la presencia de placas vulnerables como las hemos concebido hasta ahora, desde un punto de vista estructural¹²².

Es además sabido que el trombo de la placa que sufre ruptura es más rico en fibrina que el de la placa erosionada por presentar mayor concentración de factor tisular y proteína C reactiva, lo que contribuye a una mayor carga trombótica en la ruptura de placa¹²³. No obstante existe un 25-30% de pacientes que sufren muerte súbita presentando únicamente erosión de la placa, pero con gran componente trombótico. Por ello diversos factores en sangre deben modular la progresión de la trombosis, tras complicarse una placa de aterosclerosis, aun con un menor estímulo trombogénico debido a la injuria. Esto sugiere, fuertemente, la presencia de una sangre hiperactiva o vulnerable para la trombosis.

También se cree que los factores de riesgo clásicos no sólo impactan sobre la placa de ateroma, sino también sobre la predisposición de la sangre a generar una mayor carga trombótica.

Por último, además de “placa vulnerable” y “sangre vulnerable”, también debemos tener en cuenta el concepto de “miocardio vulnerable”¹²⁴, miocardio propenso a la generación de arritmias malignas en un contexto isquémico.

¿Existe el tratamiento del paciente vulnerable?

El paciente vulnerable podría ser abordado mediante dos estrategias terapéuticas complementarias:

-una, la sistémica, donde habría que incidir en el control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, insistir en el efecto beneficioso de la dieta mediterránea¹²⁵ y el pescado azul, actuar sobre la disfunción endotelial mediante tratamiento con IECAs, que reducen la expresión de moléculas de adhesión y la infiltración de macrófagos en

modelos animales de arteriosclerosis, estabilizar la placa mediante el uso de estatinas¹²⁶¹²⁷, incrementar el HDL gracias a la niacina y fibratos y tener en cuenta, no sólo el papel antiagregante de la aspirina, sino también el antiinflamatorio.

-la otra, la local, en la que debido a los mejores resultados actuales de los stents recubiertos frente a los convencionales, y la menor tasa de eventos causados en nuestro estudio por los stents implantados frente el resto de placas que se dejaron sin tratar, podría llegar a plantearse el caso de tratar con ellos ciertas lesiones no responsables del cuadro actual, pero que guardando muchas características vulnerabilidad, nos hicieran sospechar una evolución ominosa a corto plazo.

En la actualidad, quedan muchos interrogantes por resolver y está abierto un amplio campo de investigación orientado a dilucidar aún más los mecanismos moleculares que intervienen en el desarrollo y evolución de la aterosclerosis. Ello permitirá mejorar la evolución clínica de los pacientes afectados de esta patología, al orientar el diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

La **Histología virtual** es una técnica reciente con un gran futuro en la caracterización de placas ateromatosas. No obstante, debería perfeccionarse en cuanto a la precisión para determinar cada componente tisular, la capacidad de detectar material trombótico, la capacidad de diferenciar calcio y metal y debería aumentar mucho su resolución para poder medir el grosor de la cápsula fibrosa de los TCFA.

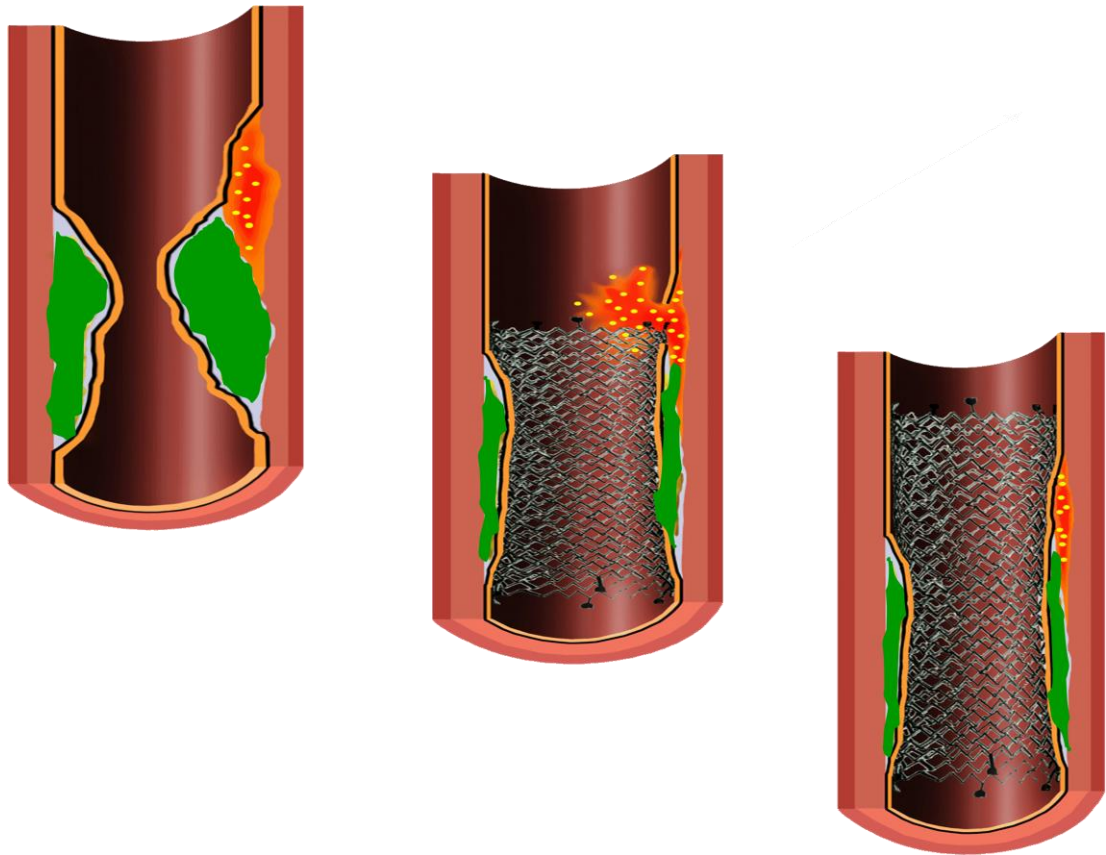
Además precisa de más estudios para poder ratificar todos los hallazgos relacionados con la detección de placa vulnerable, como la cantidad de núcleo necrótico, la presencia de TCFA, remodelado, etc.

A lo largo de este tiempo, han surgido también nuevas utilidades con un futuro prometedor como:

- el estudio de la arteriosclerosis desarrollada en corazones trasplantados¹²⁸,
- la progresión de las placas en virtud del tratamiento médico recibido¹²⁹,
- la predicción de fenómeno de no reflujo a la hora de tratar una placa, según su composición,^{130 131}
- la predicción de la expansión de los stents,
- la búsqueda de marcadores plasmáticos de riesgo coronario asociados a la histología de las placas.¹³²
- la localización de zonas culpables dentro de la placa culpable. (Ilustración 102)

Hay estudios¹³³ que sugieren que la disrupción del núcleo necrótico lipídico debido a la acción física de un stent que no lo cubre en su totalidad, influiría en su posterior evolución hacia la trombosis. Por tanto, la localización del núcleo lipídico, que muchas veces no provoca protrusión en el luminograma, es fácilmente detectable por HV-IVUS, orientándonos hacia una mejor elección de la longitud y posición del stent a implantar.

Ilustración 102.

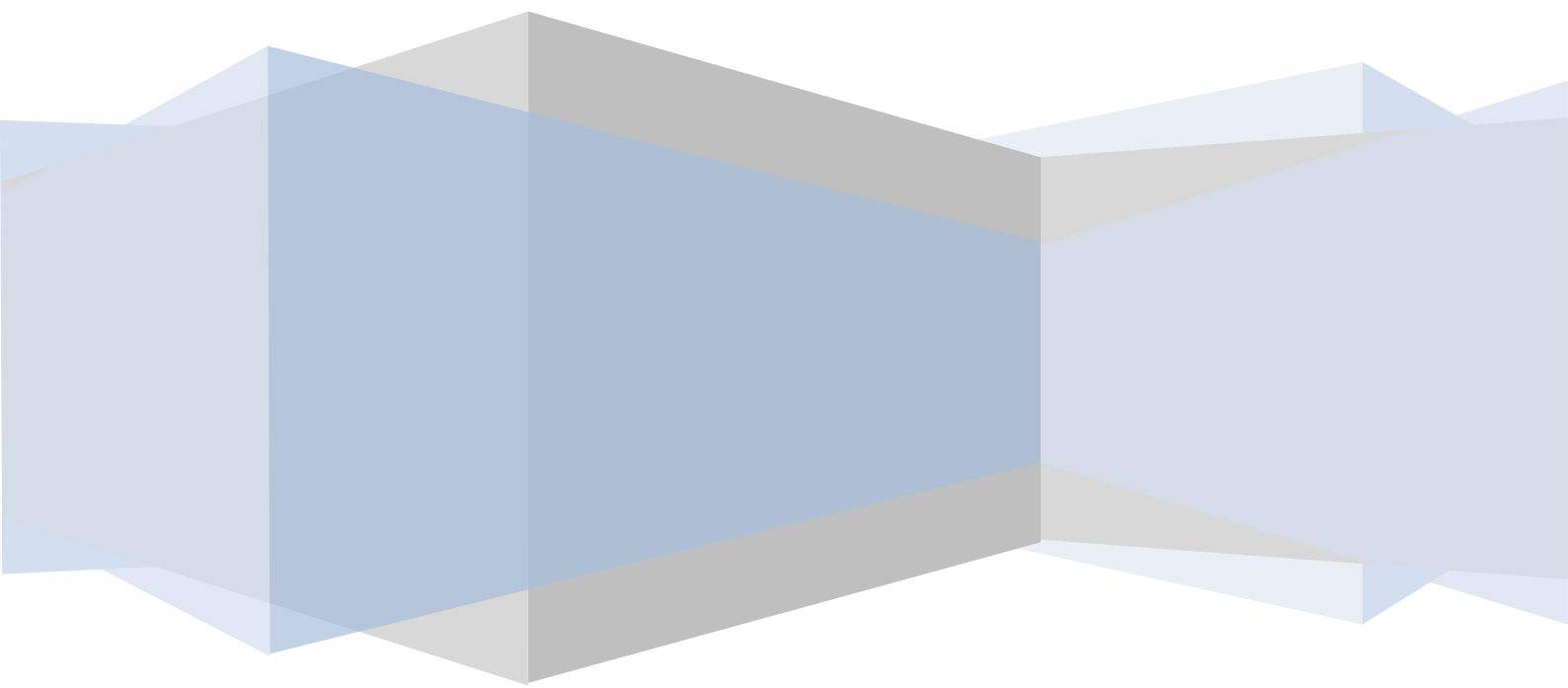


Izquierda: placa con núcleo necrótico proximal.

Centro: stent que no cubre la totalidad del núcleo necrótico. Predisposición a trombosis.

Derecha: stent que cubre la totalidad del núcleo necrótico.

LIMITACIONES.



- 1) TAMAÑO MUESTRAL**
- 2) FALTA DE CARACTERIZACIÓN DEL MATERIAL TROMBÓTICO POR PARTE DEL IVUS-HV.**
- 3) SOMBRA ACÚSTICA DEL CALCIO.**
- 4) CARACTERIZACIÓN ERRÓNEA DEL METAL COMO SI FUERA TEJIDO CALCIFICADO.**
- 5) TENDENCIA ERRÓNEA A CODIFICAR ZONAS EN ROJO ALREDEDOR DE ZONAS CODIFICADAS EN BLANCO.**
- 6) RESOLUCION DEL IVUS DE 150 MICRAS.**
- 7) DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE BORDES.**
- 8) VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR.**

1. TAMAÑO MUESTRAL.

Como en la práctica totalidad de los estudios de investigación en el ámbito de la medicina, el tamaño muestral constituye una de las principales limitaciones. Nuestra sala de hemodinámica realiza una media de 1000 cateterismos anuales, de los cuales en 600 se realiza intervencionismo. Y de estos 600, tampoco es factible llevar a cabo estudio IVUS a todos, ya que dicho estudio tiene sus posibles complicaciones y sólo se debe realizar cuando los beneficios obtenidos superen a los riesgos, amén de la estabilidad clínica del paciente necesaria para realizarlo, de las cuestiones económicas y de tiempo disponible. Tampoco son candidatas las placas muy severas, tortuosas, curvas, o muy calcificadas por las que no pasa directamente el catéter IVUS. Una vez pretratadas, ya no valen para el estudio, puesto que el balón de predilatación supone una des-estructuración de la placa y de sus componentes que alteraría en gran medida los resultados. Por tanto, la inclusión de cada paciente resulta de un proceso de selección y elaboración muy costoso y laborioso, que dificulta en gran medida la obtención de tamaños muestrales grandes.

2. FALTA DE CARACTERIZACIÓN DEL MATERIAL TROMBÓTICO POR PARTE DEL IVUS-HV.

La reconstrucción histológica virtual realizada por IVUS es una técnica validada que permite determinar la composición histológica de la placa aterosclerosa coronaria. Los tejidos fibrosos son codificados en color verde, los fibrograsos en amarillo, el calcio en blanco y el núcleo lipídico necrótico en rojo. Por tanto la técnica IVUS-HV va a distribuir todo el material estudiado en estas cuatro y únicas categorías. Sin embargo, íntimamente relacionado con las placas ateromatosas se encuentra el trombo que se origina cuando se complican (por ruptura o erosión), dando lugar a los eventos isquémicos. La empresa que desarrolla esta técnica IVUS, VOLCANO TERAPEUTICS, no informa de cómo el material trombótico es codificado por el ecógrafo.

En nuestro laboratorio, mediante el estudio pormenorizado de un caso, pudimos demostrar que el trombo, es codificado erróneamente en color verde, sobredimensionando así la cantidad de tejido fibroso codificada.

Dicho caso¹³⁴, trata de una mujer de 60 años, exfumadora desde hace 4 años, diabética en tratamiento con insulina, no hipertensa, no dislipémica, sin antecedentes de cardiopatía isquémica, personales ni familiares, que acude a urgencias de nuestro hospital con un IAM con elevación de ST en cara anterior de 6 horas de evolución, siendo recibida en nuestro laboratorio para angioplastia primaria. En el diagnóstico se aprecia lesión única oclusiva trombótica aguda en DA media con flujo distal TIMI 0 (Ilustración 107). Al pasar guía BMW hacia DA distal se consigue flujo TIMI I apreciándose angiográficamente una imagen clara de trombo de 10 mm de longitud adherida a la pared de la arteria,(Ilustración 108) distalmente al lugar de la oclusión. Se realiza estudio IVUS

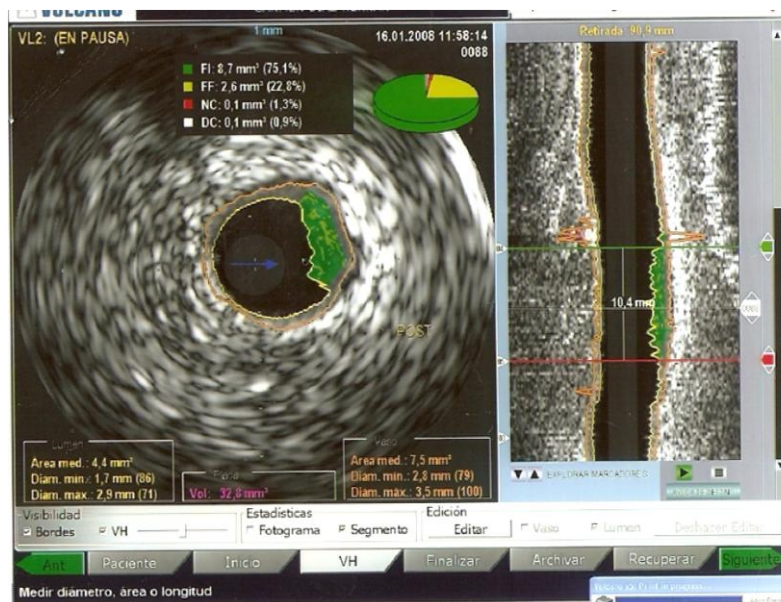
con histología virtual (HV-IVUS) (Ilustración 103) con retirada automática a 1 mm/seg. En él, se analiza un segmento de 40,2 mm de longitud, desde el inicio de la placa responsable del evento isquémico hasta el final de la imagen de trombo adherido a la pared arterial. El área media del lumen es de 3,5 mm², con un volumen total de placa de 179 mm³ y área media del vaso de 8,1 mm². En primer lugar, y a 5 mm del inicio de la placa encontramos una sección con imagen de fibroateroma de capsula fina de tipo IV, con núcleo necrótico del 36% (mayor de 20%) próximo a la luz, sin evidencia de cápsula fibrosa, con componente cálcico del 26,9% (superior al 5%), una carga de placa del 55% (mayor del 50%) y un remodelado positivo de 1,06 (mayor de 1,05). Posterior y distalmente se encuentra la zona más estenótica, (Ilustración 105) que presentaba un área luminal de 2,1 mm² (menor de 4mm²), 10,1 mm de área de la lámina elástica externa (LEE), con 78,9 % de carga de placa siendo mayoritariamente (64%) codificada en verde (fibroso). Por último y a continuación, un segmento de 10,2 mm que angiográficamente corresponde con imagen de trombo y que con IVUS aparece como placa codificada mayoritariamente en verde. Siguiendo con la intervención, se utiliza dispositivo extractor de trombos consiguiendo aspirar uno de gran tamaño (8 mm). (Ilustración 106). En la siguiente secuencia angiográfica, ya no se observa dicha imagen de trombo, y se vuelve a pasar el IVUS con una nueva reconstrucción histológica tras la aspiración (Ilustración 104). Se concluye el intervencionismo con implante de stent fármaco-activo recubierto con carbofilm (Ilustración 111) y buena evolución clínica posterior.

Ilustración 103.



Imagen IVUS antes de aspirar el trombo, con corte transversal a la izquierda y longitudinal a la derecha, donde se observa imagen a las 3 horas protruyendo en la luz del vaso coloreada mayoritariamente en verde. La línea naranja recorre la lámina elástica externa de la pared de la arteria coronaria y la amarilla el borde luminal. En la parte superior sectores circulares con la distribución de cada uno de los componentes tisulares identificados.

Ilustración 104.



Tras aspiración del trombo, el corte transversal (a la izquierda) realizado al mismo nivel que en el estudio previo, muestra una disminución de la carga de placa con un incremento del área luminal. De igual manera en el corte longitudinal se aprecia una disminución del área coloreada en verde.

En ambos estudios ecográficos pre y post aspiración comparamos el mismo segmento de 10,2 mm de longitud, con los mismos límites proximal y distal (tomando como referencia de los mismos el inicio de la placa), comprendiendo los mismos 285 fotogramas.

En el primero (pre-aspiración) se aprecia una obstrucción luminal (placa más trombo) con volumen total de **36,8 mm³**, con el 71,5% (**14 mm³**) del mismo codificado en color verde, el 21,1% en amarillo, el 4,4% en rojo y el 3% en blanco. El área media del vaso en dicho segmento es de 7,2 mm². Área media del lumen de 3,6 mm². En el segundo (post-aspiración), la obstrucción tiene un volumen de **32,1 mm³**, con el 75% (**8 mm³**) codificado en verde, el 22,9% en amarillo, el 1,3% en rojo y el 0,9 en blanco. Área media del vaso de 7,5 mm². Área media del lumen de 4,3 mm². Ambos estudios muestran una composición similar de la lesión, mayoritaria de color verde y minoritaria de amarillo, con una disminución lógica del volumen total de material existente, tras la aspiración efectiva del trombo.

Analizando las cifras volumétricas del segmento, y las imágenes del corte longitudinal, así como del transversal en el punto de mayor obstrucción de la luz, por IVUS convencional e histología virtual, interpretamos que el material trombótico existente en la luz de la DAM de la paciente que fue extraído, es codificado por el ecógrafo mayoritaria y erróneamente en color verde, como si de tejido fibroso se tratara.

Ilustración 105.



Corte longitudinal de todo el segmento. 40 mm. De proximal a distal, inicio de la placa, Fibroateroma de cápsula fina (TCFA), zona de mayor severidad correspondiente al nivel de la oclusión y trombo adherido a la pared.

Ilustración 106.

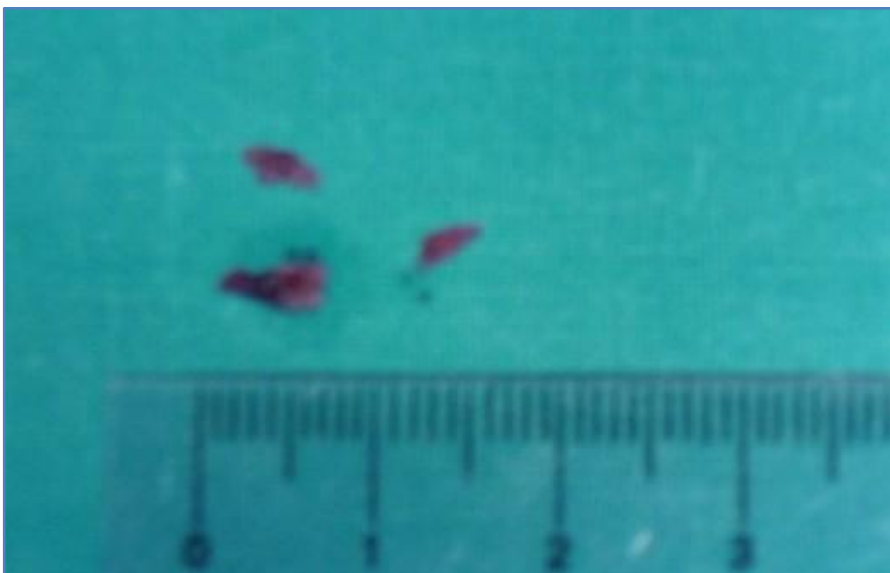
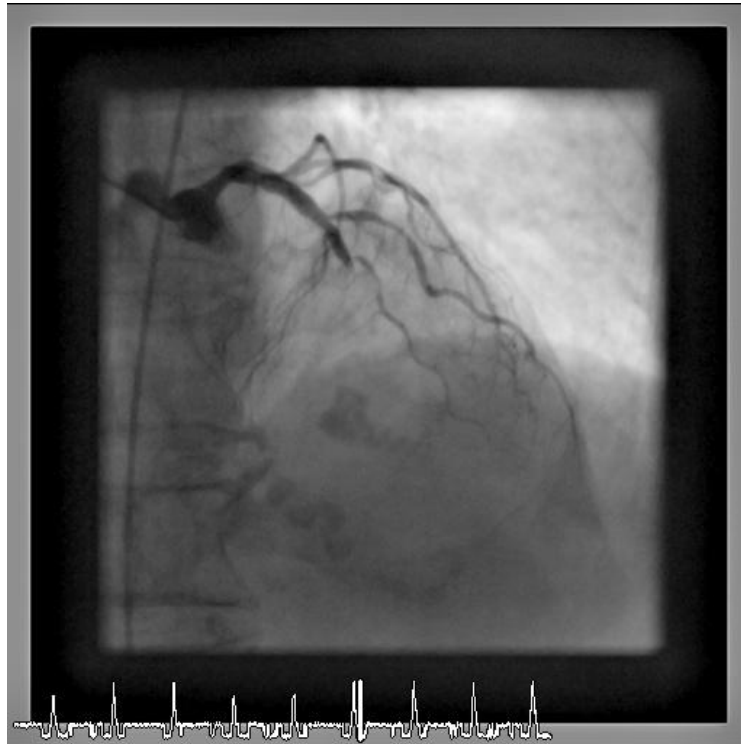


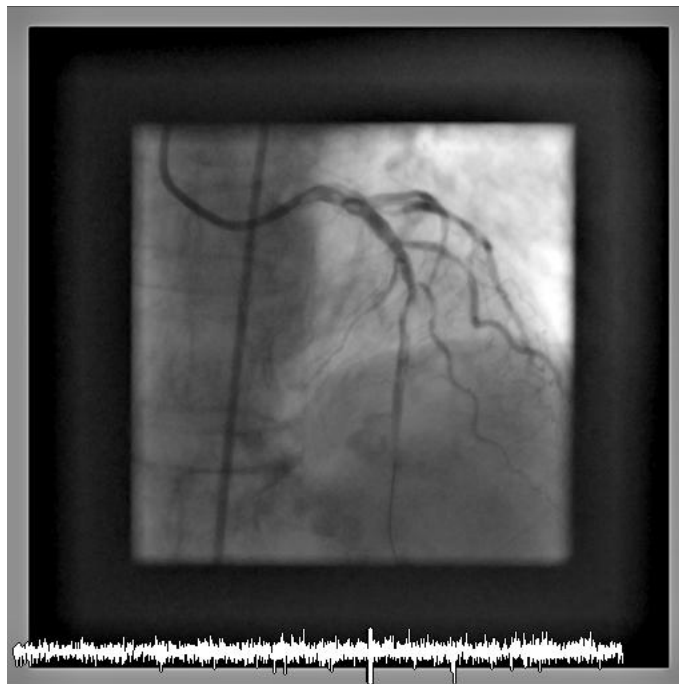
Imagen macroscópica del trombo extraído.

Ilustración 107.



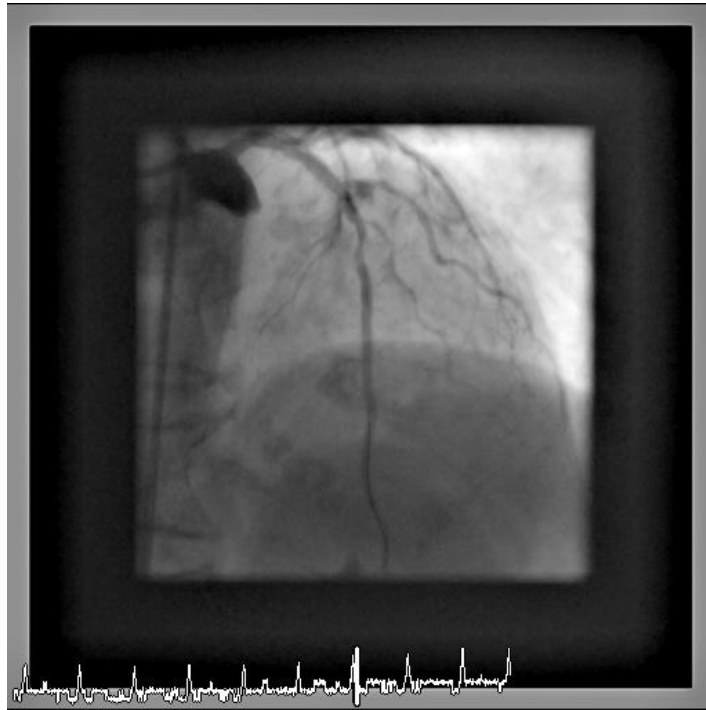
Lesión trombótica aguda de DAM, tras la salida de la 2ª diagonal.

Ilustración 108.



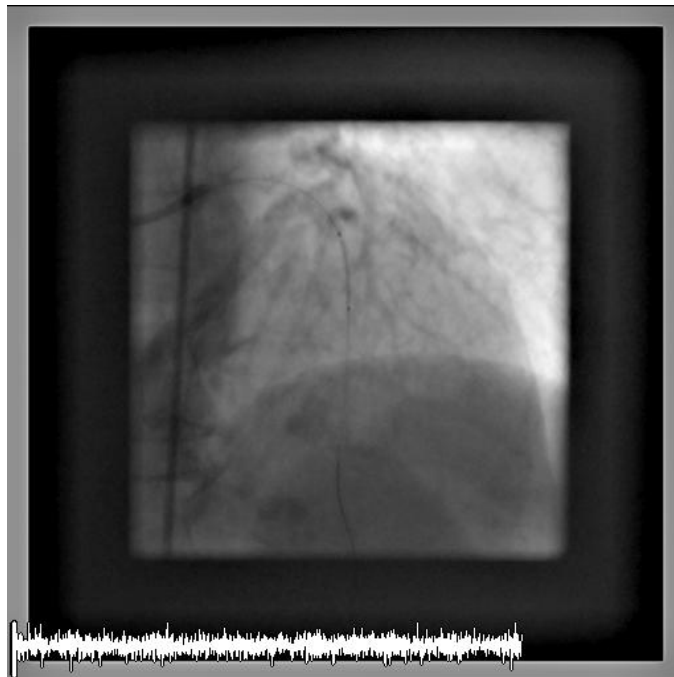
Tras pasar guía coronaria se consigue flujo distal e imagen de trombo adherido a la pared, distal a la oclusión.

Ilustración 109.



Tras aspirar el trombo, la imagen trombótica angiográfica desaparece.

Ilustración 110.



Implante de stent.

Ilustración 111.

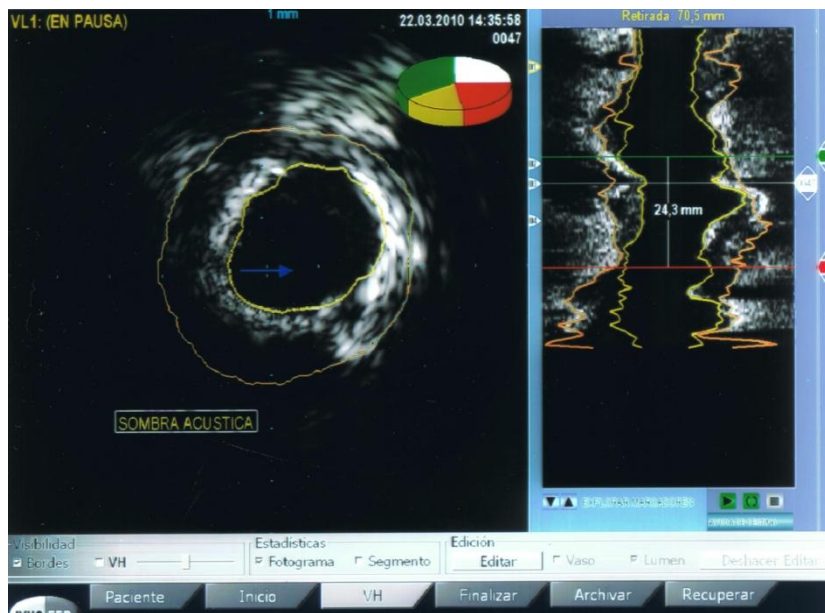


Resultado final.

3. SOMBRA ACÚSTICA DEL CALCIO.

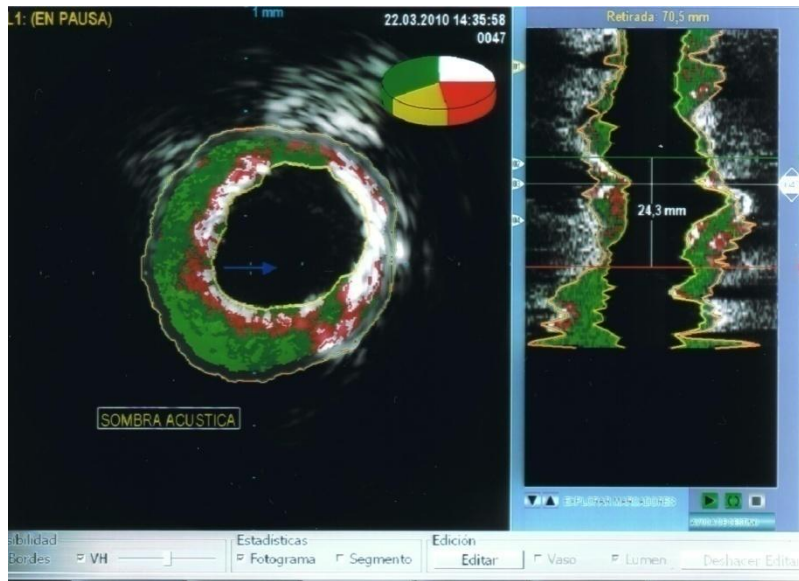
El tejido calcificado constituye una barrera para el paso de los ultrasonidos, generando una sombra acústica al otro lado del calcio. Esta limitación para el IVUS convencional, se traslada también al IVUS-HV, con el agravante de que el algoritmo del sistema exige que todo el tejido que queda entre el lumen y la elástica sea codificado en uno de los cuatro colores. La zona muda de sombra acústica, que no debería codificarse en ningún color, es codificada por defecto también en VERDE, afectando también a la proporción de cada uno de los tejidos dentro de la placa.

Ilustración 112.



Desde las 5 horas a las 12 horas se aprecia una corona de calcio denso superficial que genera una sombra acústica posterior.

Ilustración 113.

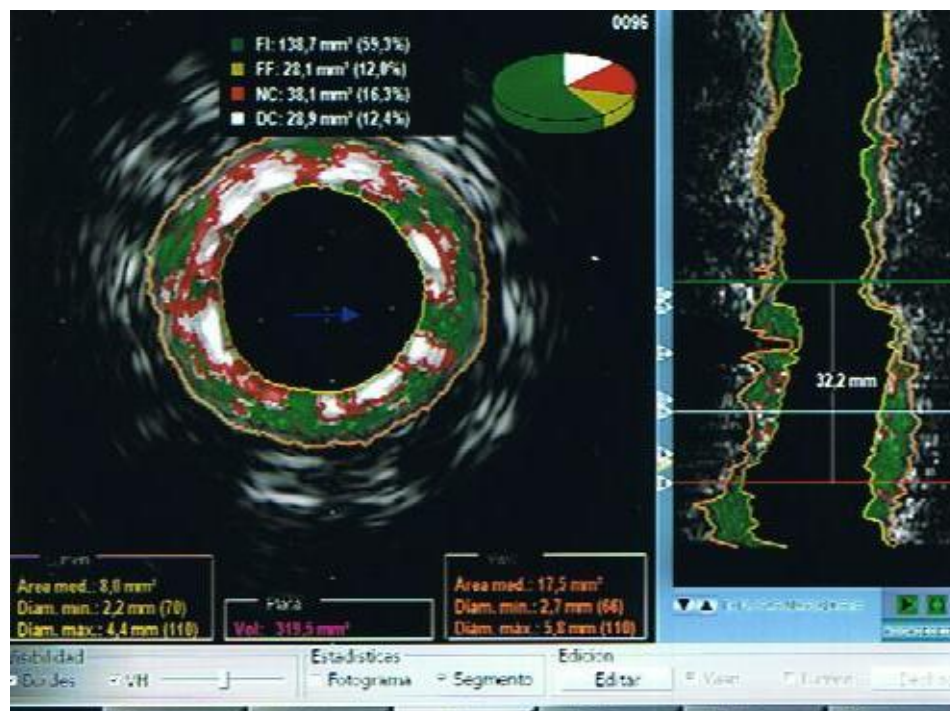


Al codificar en Histología Virtual, dicha zona aparece coloreada en verde como si fuera tejido fibroso.

4. CARACTERIZACIÓN ERRÓNEA DEL METAL COMO SI FUERA TEJIDO CALCIFICADO.

El acero o el cromo-cobalto de los stents implantados en las lesiones son codificados por el sistema en color blanco, al igual que el calcio, con su sombra acústica posterior que es codificada en verde, artefactuando todas las medidas. Por tanto, consideramos que la técnica no debe emplearse cuando hay stents implantados.

Ilustración 114.

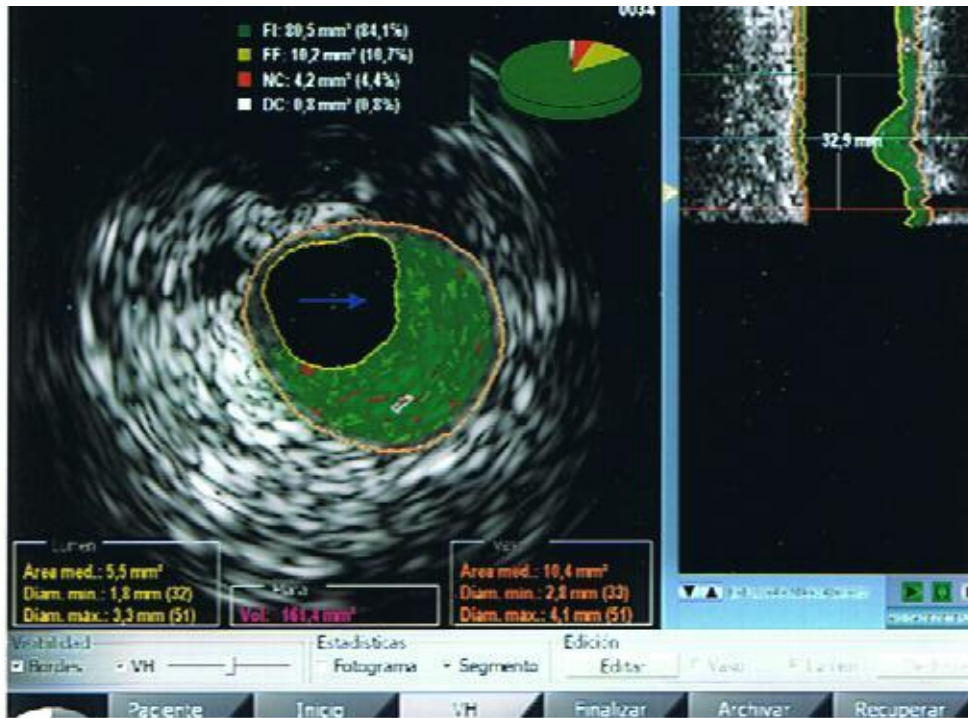


La imagen muestra un 12% de tejido cálcico, cuando lo que está codificando es el metal.

5. TENDENCIA ERRÓNEA A CODIFICAR ZONAS EN ROJO ALREDEDOR DE ZONAS CODIFICADAS EN BLANCO.

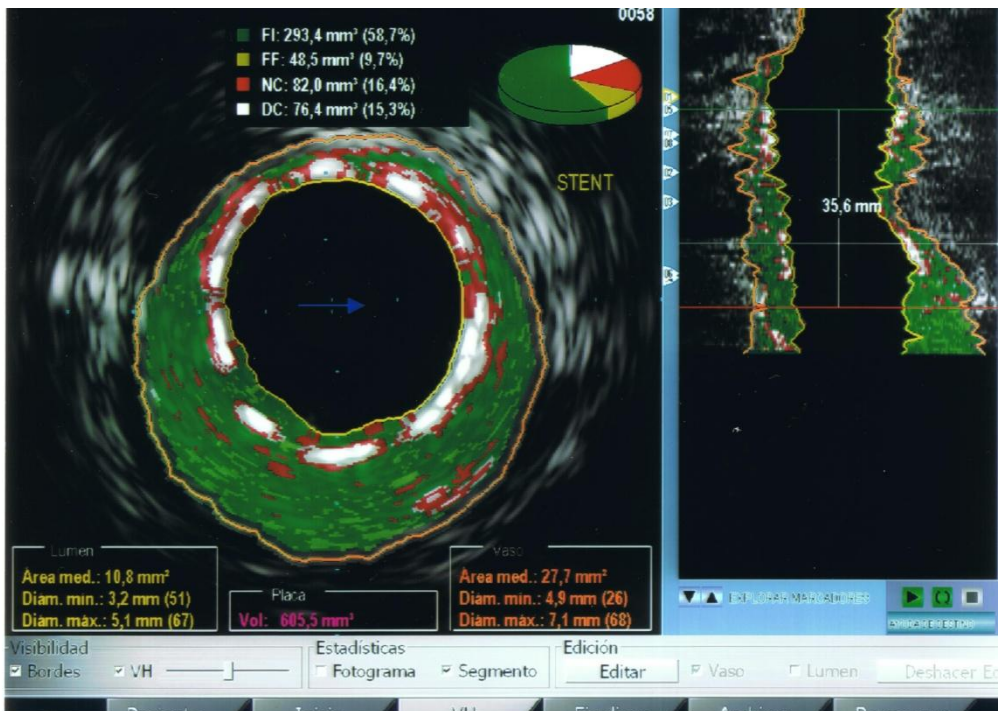
A lo largo de todos los estudios realizados, hemos ido comprobando que alrededor de las áreas codificadas en blanco, ya sea por calcio, ya por metal, suele aparecer un halo de color rojo. Esto nos hizo dudar de la veracidad de tal asociación. Por ello empezamos a estudiar placas que estuviesen formadas en su práctica totalidad por tejido fibroso, sin calcio y sin núcleo necrótico-lipídico. Tras el implante del stent, realizamos nuevamente estudio HV-IVUS, apreciando que la cantidad de tejido “blanco” de la placa aumentaba con respecto al estudio basal previo, debido, como ya nos imaginábamos, a que el stent era codificado en blanco como si de calcio se tratara. Pero además, la cantidad global de núcleo necrótico registrado aumentaba también considerablemente, incluso había placas que carecían por completo de él, y tras el implante se detectaba una cantidad apreciable. Viendo los cortes transversales, el tejido en rojo aparecía alrededor de los struts metálicos codificados en blanco. Se deduce por tanto de manera inequívoca que hay veces que el ecógrafo codifica en rojo tejido que no se corresponde realmente con núcleo necrótico. Pudiera ser que el algoritmo programado, coloque directamente alrededor del blanco un halo rojo, o también, que tras el implante del stent, la placa quedase comprimida, y su densidad ecográfica variara de tal forma, que en determinadas zonas próximas a los struts, se asemeje mucho a la densidad del núcleo necrótico-lipídico. Sea como fuere, la evidencia nos dice que una placa que carezca de núcleo necrótico, no lo puede adquirir por el hecho de que sea tratada con un stent, por lo tanto el error de caracterización es obvio en estos casos¹³⁵.

Ilustración 115.



Placa fibrótica en su composición. Tan sólo 1,4% de tejido necrótico detectado antes del implante del stent. 0,8% de tejido cálcico.

Ilustración 116.



Tras el implante, el núcleo necrótico pasa a ser del 16%, y el calcio al 15%.

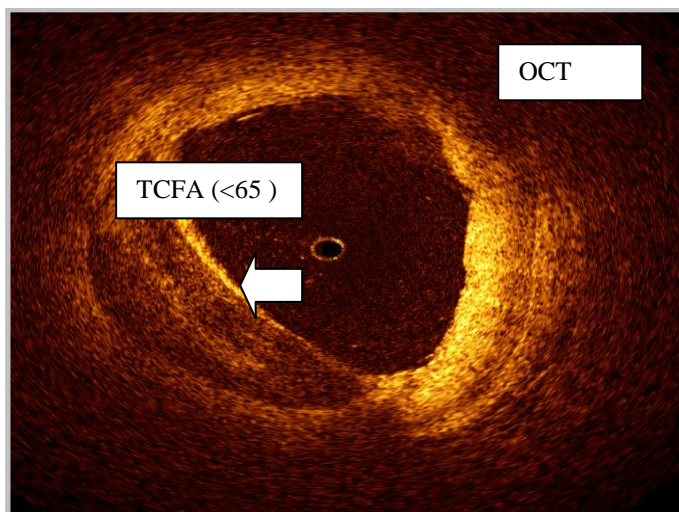
6. RESOLUCION DEL IVUS DE 100 MICRAS.

Para que la cápsula de un fibroateroma se considere verdaderamente fina, (por tanto vulnerable) debe medir como máximo 65 micras. La resolución actual máxima del IVUS es de 100 micras.

Lo establecido es que cuando nosotros no detectemos por IVUS cápsula fibrosa junto al lumen del vaso consideremos que se trata de un TCFA. Sin embargo, lo que realmente podemos establecer, es que cuando no detectamos cápsula, ésta es menor de 100 micras. Por tanto, un porcentaje de los supuestos TCFA que diagnosticamos tendrán un grosor capsular entre 65 y 100 micras y no deberían ser considerados como tales.

La Tomografía por Coherencia Óptica, con su mayor poder de resolución, 15 micras, ayudará a discernir cuales de todos los TCFA diagnosticados tienen verdaderamente menos de 65 micras. Hay estudios que reflejan que sólo el 46% de los TCFA se confirman como tales cuando el diagnóstico se implementa con la Tomografía por Coherencia Óptica

Ilustración 117.



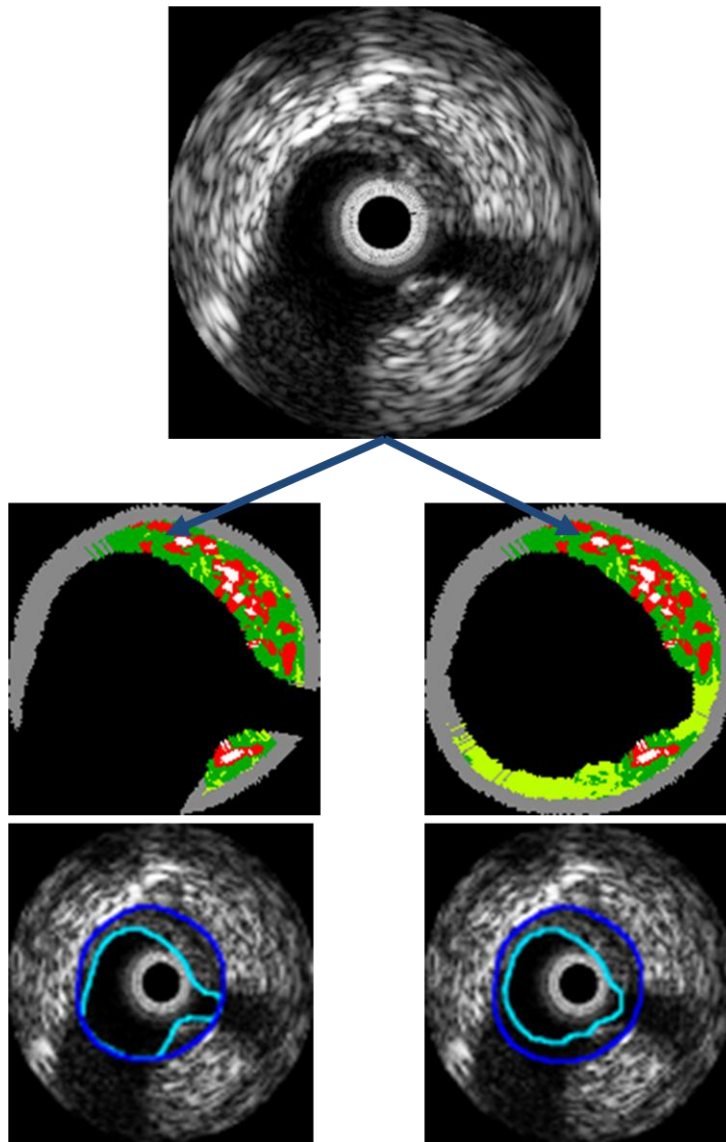
7. DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE BORDES.

Se han hecho varios estudios para validar la detección automática de bordes (borde luminal, borde de la LEE) que realiza el ecógrafo. Comparándola con la detección manual de un grupo de expertos, se vio que un 88% de las veces había concordancia, y esta era mayor en la detección del borde luminal que en el de la LEE. Nosotros en nuestro laboratorio hemos podido constatar que esta concordancia es mucho menor del 88%, por tanto hemos realizado todos los estudios con detección manual para solventar completamente esta limitación.

Las mayores dificultades se encuentran en bifurcaciones y en zonas posteriores a acúmulos de calcio.

En la Ilustración 118 se aprecia salida de una rama del vaso principal a las 3 horas. Si no se tiene en cuenta, aparecerá un área de tejido fibrograso sobreestimada, que no se corresponde con la realidad.

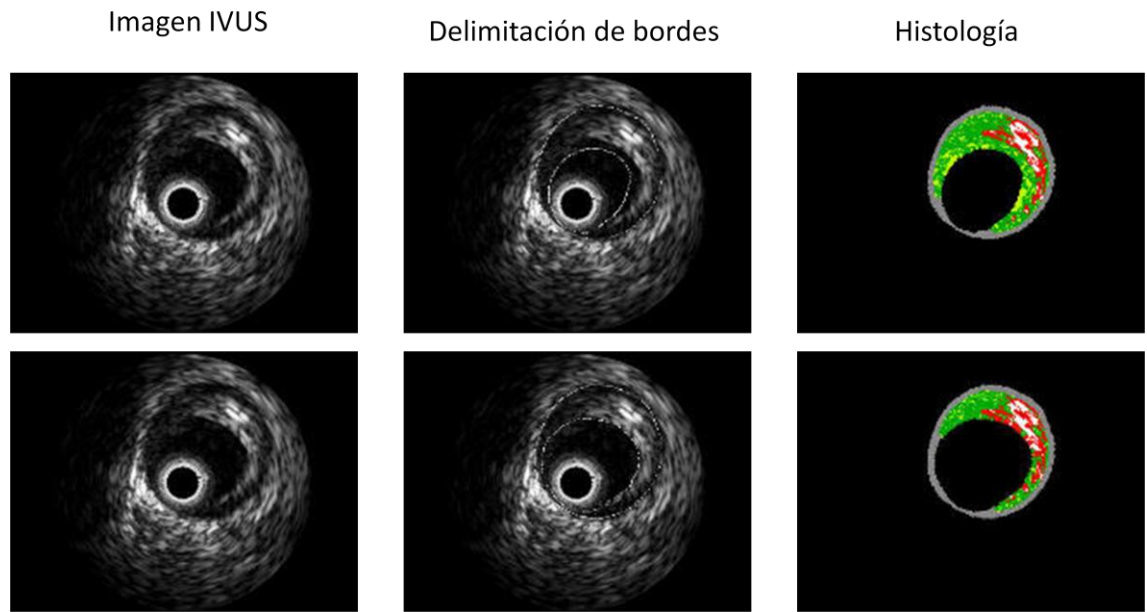
Ilustración 118.



Correcto

Automático

Ilustración 119.



En la figura se aprecia la detección automática de bordes en la fila superior, y la corrección manual en la inferior. Se objetiva en la esquina inferior derecha un fibroateroma de cápsula fina, que en la superior derecha, pasaría por ser uno de cápsula gruesa.

8. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR.

Varios son los estudios que han establecido la variabilidad de los datos obtenidos de HV-IVUS por diferentes expertos de un mismo centro¹³⁷, y comparando los datos de diferentes centros entre sí, como el publicado en el Eurointervention de abril de 2010¹³⁸ donde concluyen que los estudios con datos obtenidos y analizados en diferentes centros pueden ser problemáticos, aconsejando la necesidad de centralizar el análisis.

Los resultados de este estudio se exponen en las ilustraciones 119 y 120:

Ilustración 120.

. VH-IVUS data from four different centres (A-D).

	A	B	C	D
Vessel geometry				
Vessel volume (mm ³)	187.3±40.7	191.7±43.7	192.0±42.4	184.4±39.6
Lumen volume (mm ³)	95.4±24.6	101.6±24.7	99.7±24.2	93.6±22.0
Plaque volume (mm ³)	91.9±27.3	90.1±27.4	92.3±27.8	90.9±26.8
Plaque burden (%)	48.8±8.2	46.7±7.4	47.8±7.9	48.9±7.6
Plaque composition				
Fibrous volume (mm ³)	31.6±13.7	30.0±13.7	30.9±14.4	30.5±13.8
Fibrous volume (%)	58.3±7.9	57.6±17.6	57.8±8.1	57.6±8.2
Fibro-lipidic volume (mm ³)	10.2±7.4	9.6±8.1	9.9±8.8	9.6±7.2
Fibro-lipidic volume (%)	18.4±9.9	17.6±10.1	17.5±9.9	18.0±16.1
Necrotic core volume (mm ³)	9.2±8.8	8.9±7.8	9.1±7.9	9.3±8.6
Necrotic core volume (%)	15.6±8.6	16.2±8.8	16.3±8.9	16.1±8.8
Calcium volume (mm ³)	4.4±4.2	4.6±4.3	4.6±4.3	4.5±4.2
Calcium volume (%)	7.8±6.6	8.6±6.9	8.4±6.7	8.2±6.7

Values are mean ±standard deviation.

Ilustración 121.

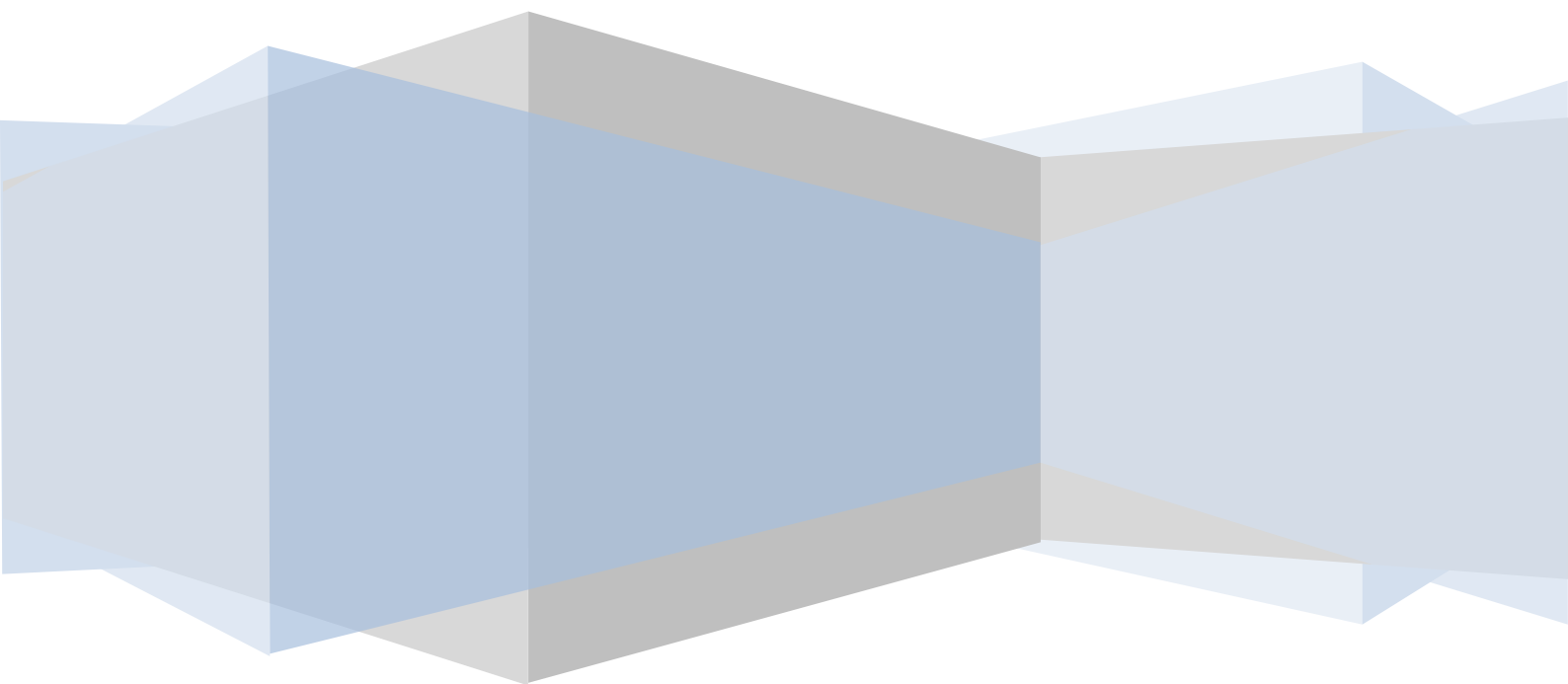
Table rement differences of VH-IVUS data derived from four different centres (A-D).

	A Versus*			B Versus*		C
	B	C	D	C	D	Versus* D
Vessel geometry						
Δ Vessel volume (mm ³)	-4.3±0.9 P<0.01	-4.7±0.8 P<0.01	2.9±0.9 P<0.01	-0.3±0.9 P=0.7	7.2±1.1 P<0.01	7.6±0.9 P<0.01
Δ Lumen volume (mm ³)	-6.1±1.6 P<0.01	-4.2±1.4 P=0.05	1.9±1.2 P=0.1	1.9±1.5 P=0.2	8.0±1.6 P<0.01	6.1±1.0 P<0.01
Δ Plaque volume (mm ³)	1.8±1.5 P=0.3	-0.5±1.4 P=0.8	1.0±1.0 P=0.3	-2.2±1.5 P=0.2	-0.8±1.6 P=0.6	1.5±1.1 P=0.2
Δ Plaque burden (%)	2.1±0.7 P<0.01	1.0±0.6 P=0.1	-0.1±0.5 P=0.8	-1.1±0.7 P=0.1	-2.2±0.8 P<0.01	-1.1±0.5 P=0.03
Plaque composition						
Δ Fibrous volume (mm ³)	1.6±0.9 P=0.08	0.8±0.8 P=0.3	1.2±0.5 P=0.03	-0.8±0.8 P=0.3	-0.4±0.9 P=0.6	0.4±0.6 P=0.5
Δ Fibrous volume (%)	0.7±0.3 P=0.02	0.4±0.2 P=0.1	0.6±0.2 P=0.01	-0.3±0.2 P=0.3	-0.1±0.2 P=0.7	0.2±0.2 P=0.4
Δ Fibro-lipidic volume (mm ³)	0.6±0.6 P=0.3	0.4±0.6 P=0.5	0.6±0.0 P=0.09	-0.3±0.5 P=0.6	-0.04±0.5 P=0.9	0.2±0.4 P=0.6
Δ Fibro-lipidic volume (%)	0.7±0.3 P=0.04	0.9±0.3 P=0.01	0.4±0.3 P=0.3	0.1±0.3 P=0.7	-0.4±0.4 P=0.3	-0.5±0.3 P=0.09
Δ Necrotic core volume (mm ³)	0.3±0.3 P=0.3	0.1±0.2 P=0.7	-0.1±0.1 P=0.5	-0.2±0.1 P=0.2	-0.4±0.2 P=0.07	-0.2±0.2 P=0.3
Δ Necrotic core volume (%)	-0.6±0.2 P=0.02	-0.7±0.2 P<0.01	-0.5±0.2 P<0.01	-0.1±0.2 P=0.7	0.1±0.3 P=0.7	0.2±0.2 P=0.3
Δ Calcium volume (mm ³)	-0.2±0.05 P<0.01	-0.2±0.05 P<0.01	-0.1±0.05 P<0.01	0.03±0.05 P=0.6	0.1±0.05 P=0.07	0.1±0.05 P=0.2
Δ Calcium volume (%)	-0.8±0.2 P<0.01	-0.6±0.1 P<0.01	-0.5±0.1 P<0.01	0.2±0.1 P=0.1	0.4±0.2 P=0.07	0.1±0.1 P=0.3

Values are normalised to 10 mm length; mean ± standard error of the mean; *two-sided student *t*-test.

En el presente trabajo, todos los datos obtenidos de las diferentes angioplastias y ecografías realizadas por varios hemodinamistas, fueron analizados por una única persona.¹³⁹

CONCLUSIONES.



Tras valorar los resultados obtenidos del análisis del presente estudio de 253 placas ateromatosas coronarias mediante reconstrucción histológica virtual por ultrasonidos podemos concluir:

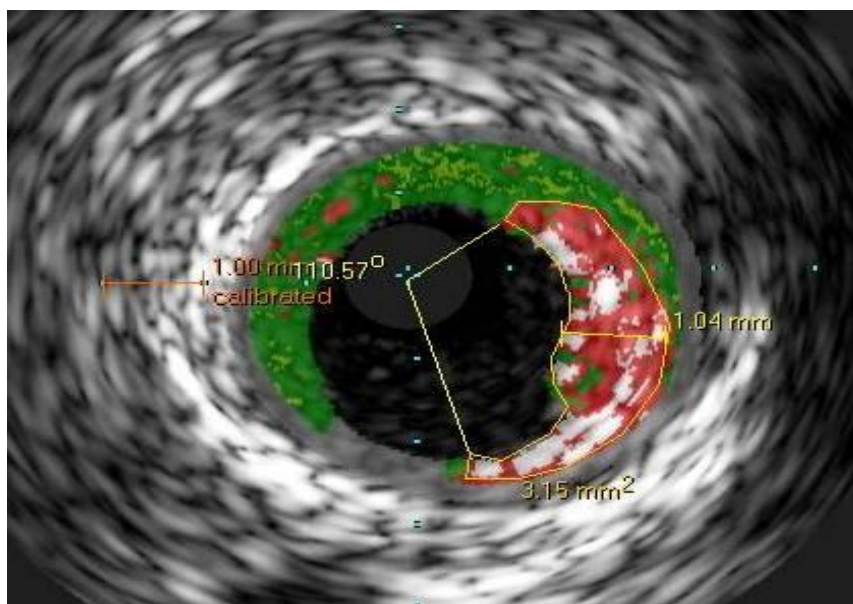
1. No hay diferencias en la composición tisular de las placas entre los diferentes **sexos**.
2. La presencia de **diabetes** no supuso ninguna diferencia en cuanto a la composición tisular de las placas.
3. La presencia de **dislipemia** no supuso ninguna diferencia en cuanto a la composición de la placa, ni siquiera en lo que al tejido fibrograso se refiere.
4. El **hábito tabáquico** no influye en la composición tisular de las placas.
5. No hay diferencias en la composición de las placas entre los pacientes **obesos** y delgados.
6. Los pacientes **mayores de 50** años presentan placas con mayor cantidad de tejido fibrograso. Sin embargo, no presentan más cantidad de calcio. Los menores tienen una tendencia a contener más cantidad de tejido fibroso y núcleo necrótico.
7. Las placas de los pacientes **hipertensos** presentan mayor proporción de tejido fibrograso y mayor cantidad de calcio con respecto a las de los no hipertensos.

8. Las placas de los pacientes con **Insuficiencia Renal** presentan mayor volumen de tejido cálcico.
9. No hay diferencias en la **proporción** de los diferentes tejidos entre las placas estables y las inestables.
10. La presencia de **Fibro-ateroma de Cápsula Fina**, la presencia de **nódulo calcificado**, el **remodelado positivo**, el **volumen alto de núcleo necrótico** y el **tabaquismo** son predictores independientes de la presencia de **PLACA INESTABLE**, ajustando por factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, hipertensión, diabetes, edad ,sexo y obesidad.
11. Las **troponinas elevadas** y el hábito **tabáquico** son predictores independientes para la presencia de **FIBRO-ATEROMA DE CÁPSULA FINA**, ajustando por otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia, diabetes, hipertensión, obesidad, sexo y edad. Las troponinas elevadas también se asociaron a volúmenes altos de núcleo necrótico.
12. El **FibroAteroma de Cápsula Fina** rara vez se encuentra en la zona de mayor estenosis de la placa, y frecuentemente es proximal a ésta. Se suelen localizar en placas ecográficamente severas. (Área luminal de 4 mm² y carga de placa del 70%).
13. La clasificación del **FibroAteroma de Cápsula Fina** en 4 tipos se relaciona directamente con el grado de vulnerabilidad.

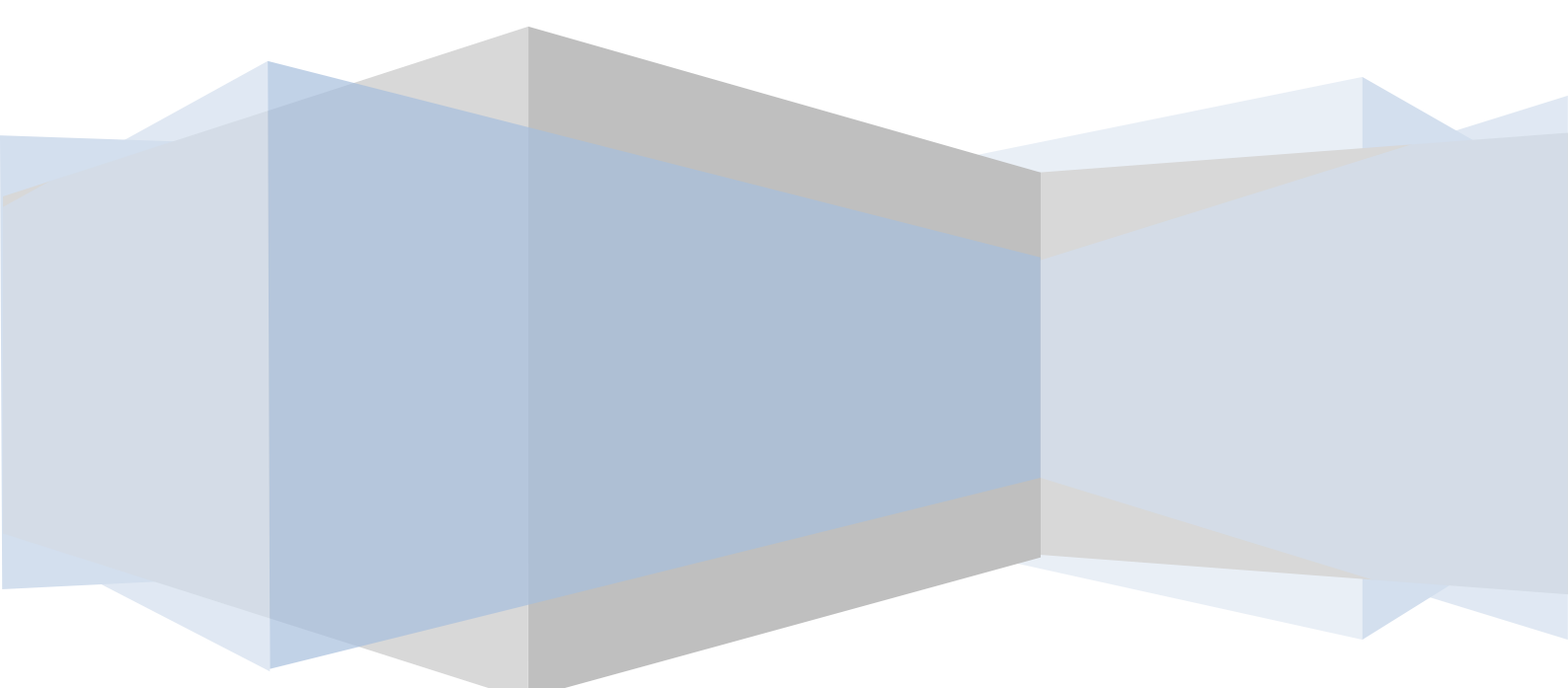
14. Cuanto mayor sea el **arco** del FibroAteroma de Cápsula Fina expuesto a la luz del vaso, más probabilidades habrá para que la placa se inestabilice.
15. Las placas de ateroma con poco componente fibroso y con alta cantidad de calcio y núcleo necrótico son aquellas en las que la **expansión** del stent es peor y por lo tanto más susceptibles de optimización posterior.
16. Los nódulos calcificados se encuentran en mayor proporción en las placas con peor expansión de los stents.

Las placas más vulnerables serían aquellas que presentan un FibroAteroma de Cápsula Fina, nódulos calcificados, remodelado mayor de 1,05, con un volumen de Núcleo Necrótico mayor de 33,5 mm³ y una superficie de contacto con la luz del vaso mayor de 105 grados.

Ilustración 122.



SUMMARY IN ENGLISH.



BACKGROUND.

Atherosclerosis is the non-specific response of injured tissue (the vascular wall, the endothelium) to the noxae produced by such lesions (risk factors). Cholesterol penetrates the arterial intima and summons the monocytes, which enter the wall. The monocyte acts as a defensive mechanism. In the case of existing risk factors, this endothelial damage is multiplied, giving rise to the entry of greater quantities of cholesterol, which the monocyte is unable to process. The monocyte in the vessel is referred to as macrophage. It bursts and releases the oxidised cholesterol, which is highly toxic and leads to the death of the endothelium, penetrating the second defence line, which is formed by the platelets. The platelet detects the absence of the endothelium and becomes adhered, releasing growth factors whose mission is to make the smooth muscle cell of the media move toward the intima, where it proliferates and produces synthetic collagen tissue. This is known as scarring following a previous injury. If the amount of cholesterol entering is so great that neither the monocyte nor the platelet are sufficient to repair the damage, then HDL is the third mechanism of defence, which tends to eliminate excess oxidised cholesterol and also prevent the oxidation process.

This response by the injured tissue is modulated by the innate and adaptive immune systems, in constant equilibrium between the destruction and creation of tissue. The macrophages and phagocytes promote innate immunity by forming and developing the atherosclerotic plaque whereas it could be considered that adaptive immunity (T cells) modulate those processes, through a constant dialogue between both parties, by activating or suppressing.

The inflammatory response has normally been considered from the endothelial standpoint, i.e., the cell entry and exit mechanisms and the cholesterol were related only to the endothelium. However, recent studies have returned to the former hypotheses and there is evidence that the adventitia plays an important role. What is more, the neovascularisation that takes place in the adventitia may play a crucial role, not only in the affluence of inflammatory cells or the reverse transportation of cholesterol, but also because it leads considerable quantities of cholesterol to the interior of the plaque. The mechanism would be related to the increase in the permeability of the *vasa vasorum*, due to the inflammation in the surrounding areas.

The resulting effect of the suppressive and activating stimuli constitutes an asymptomatic evolutive period with respect to the atherosclerotic lesion, complications and the clinical phase. The final balance, in relation to an environment with high inflammatory density, is the destruction of the atheroma plaque structures, leading to thrombotic complications.

When the atheroma plaque breaks, the extracellular matrix, lipid content and inflammatory cells are exposed to the bloodstream, which causes firstly the activation of coagulation and secondly platelet aggregation, in which both processes are superimposed on each other.

The platelet is the fundamental element in thrombosis. In areas with vascular injuries, the exposure to the bloodstream of the collagen and thrombin generated by the activation of the coagulation waterfall and the circulating epinephrine, act as powerful platelet activators. Another platelet activation route is mediated by adenosine diphosphate (ADP), which is released due to haemolysis of the red blood cells in the areas of the vascular lesion. These platelet agonists stimulate the discharge of calcium and the subsequent release of its granular content. The release of ADP and serotonin by the platelet produces the stimulation of the adjacent platelets, triggering platelet aggregation and the ensuing forming of a blood clot.

The new platelet recruitment properties of the products released during platelet activation are attributed basically to ADP and Thromboxane A₂. It is important to stress that the recruitment leads to greater activation, heightening the aggregation and increasing the thrombotic process.

Any of the mechanisms activating the platelets induces the expression of the glycoprotein IIb-IIIa receptors on their surface. Adhesive macromolecules, such as fibrinogen, vWF and fibronectin, bind to glycoprotein IIb-IIIa to form bridges that connect to other platelets, thereby triggering the platelet aggregation process.

The activation of the platelets, secretion of the intragranular products and recruiting of other platelets leads to the reinforcing of this group of responses, conditioning the additional release of intra-platelet products, the formation of eicosanoids and the development of fibrin chains that consolidate the blood clot.

Finally, the thrombotic mass is consolidated through the effect of the thrombin, causing the vessel to become blocked. The intact red blood cells that reach the area of the lesion respond to the presence of the platelet secretion components, increasing the production of pro-thrombotic substances, including free arachidonate and eicosanoids.

When the plaque breaks, in addition to depositing platelets in the area of the lesion, the coagulation mechanism is activated, due to the exposure of the denuded endothelialised vascular surface. The tissue factor activates the X coagulation factor, which transforms prothrombin into thrombin. Thrombin is a powerful platelet agonist that contributes to recruiting new platelets from the blood circulation, in addition to catalysing the transformation of fibrinogen into fibrin. Fibrin is essential for stabilising the platelet plug and for its resistance to mobilisation by forces that depend on the flow, the shear rate and the high intravascular pressure. On a severely-damaged vascular wall, the depositing of fibrin/fibrinogen and platelets is considerable at the stenosis apex, where the shear rate is extremely high and the parallel flow lines are deformed.

The thrombotic phenomenon is in most cases mural, without being occlusive. Myocardial infarction is a rare entity with respect to the breaking of the plaque.

It is extremely common for the plaque to break and a mural clot to develop, which may be asymptomatic or lead to ACS without raising the ST, which is subsequently organised and contributes to helping the plaque grow and may give rise to stable angina.

The exception (occlusive thrombosis and ACS with a high ST) will occur only if several high-risk, local thrombogenic elements coincide at the time of the breakage, for instance if the plaque is ulcerated, or systemic, if there is a considerable content of catecholamines in the blood, if the patient is smoking, in stressful situations, or if taking cocaine, etc. The activation of the platelets and generation of thrombin may be increased by circulating catecholamines. This thrombogenic mechanism and the vasoconstriction mediated by catecholamines may be of great importance in humans, since it may establish a connection between emotional stress, circadian variation, strenuous physical exercise and smoking, and arterial thrombosis.

Basic principles of IVUS.

Ultrasounds are generated by the vibrations produced in certain crystals, when they are crossed by an electric current. This is what is known as the reverse piezoelectric effect. The greater part of an ultrasound pulse transmitted on a biological tissue is dispersed or absorbed, but some trace is shown on the contact surfaces between tissues with differing densities. The ultrasound shown distorts the piezoelectric crystal, generating an electric current (piezoelectric effect), the magnitude of which controls the density of the ultrasound image. The position of this image is determined by the difference in time between the transmission and the reception of the ultrasound pulse. In modern ultrasound scans, the ultrasound beam is moved by rotating a mechanical head or more often, through electronic control. In addition, an important processing of the signal is carried out, to counteract problems such as its attenuation or the divergence of the sweep-line.

At the beginning of the 1990s, **intravascular ultrasound** took on increasing importance in the study of cardiovascular diseases in general, and coronary disease in particular. Unlike coronariography, intravascular ultrasound is a method in which a small catheter is inserted into the artery, which emits ultrasound, allowing the vessel wall and alterations caused inside them by atherosclerosis to be observed "in vivo". Therefore, this method allows us to "see" the coronary disease and not infer its presence, depending on the extent of the irregularities taking place in the "luminogram" of an angiography.

Modern catheters for intercoronary ultrasound are low-profile, flexible and non-traumatic. They have a diameter of between 2.9 and 3.5 (French system). The procedure itself entails no special complexity, and if performed respecting an order, the length of the procedure is not increased.

Selective catheterisation of the arteries is performed with a guide catheter, and a conventional guide wire of 0.014" is moved forward, thereby transposing the lesion. Then the ultrasound transducer catheter slides over the guide wire and moves forward distally to the area under study, and from that time on, the images start to appear. All these steps are performed under fluoroscopic control.

The "withdrawal" is recorded in digital format. Then the ultrasound catheter is withdrawn "off line" and all the necessary analyses and measuring processes are carried out.

The physical fundamentals through which these transducers generate the images are the same as the transducers used in general echocardiography. The frequency of the catheters used in the coronary tree is between 20 and 50 MHz. With these frequencies, the axial spatial resolution is approximately 150 micrometres.

There are two types of probes, the mechanical probe and the electronic probe. The first has one transducer at the catheter tip, which is submitted to a rotation of 1800 r.p.m., meaning that the ultrasound beam perpendicular to the catheter will make a circumferential sweep of the artery (256 radial lines per image). This system requires washing with physiological saline solution to prevent the microbubbles generated around the transducer from degrading the image. The second type (electronic) has 64 transducers laid out in a circular form at the tip. These are activated sequentially, thereby generating the image. Therefore, it is not necessary to rotate the system. These systems can provide images in colour of the blood flow through the use of the Doppler effect (chroma-flow), with the different tissues forming the plaque coded in four colours (virtual histology).

The processor shows a transversal cross section of the image, based on the intensity of the waves reflected by the coronary artery. (quantity of sound reflected) and the time they take to arrive.

That way, it is possible to detect the three layers of the normal coronary vessel.

In addition, the presence of atherosclerotic plaques can be detected.

In these, we can study the luminal area (with its maximum and minimum diameters) and the external elastic lamina, subtracting from these the plaque area or load.

Likewise, depending on the acoustic densities, we can study the type of tissue forming the plaque and measure its length in the longitudinal plane. We can also detect dissections and clots.

Once the stent has been implanted, we can study its expansion, apposition and the potential intrastent proliferation during the following months.

Virtual Histology.

A more detailed analysis of the radiofrequency signal may provide useful information from the tissue characterisation standpoint. The ultrasound signal reflected in the tissues is converted into electric signals in the radiofrequency range before being processed. Only the radiofrequency signal surround is used for presenting the conventional ultrasound images. The detailed analysis of the frequency components of that signal may provide a method for performing a certain degree of tissue characterisation, and evaluating the plaque components in a more objective manner.

We could say that conventional IVUS ultrasound would use only the amplitude of the signal to form the image, and HV-IVUS would be based on the amplitude and frequency of the signal.

Therefore, a spectrum of the different tissues crossed by the ultrasound would be formed, which would be classified into four groups, each one with a colour code. Fibrous tissue would have a green code, fibrous-fatty tissue, a yellow code, calcified tissue, white and tissue with a necrotic-lipid core, red.

The precision in characterising these tissues is around 93% for fibrous tissue (FT), 94% for fibrous-fatty tissue (FG), 95% for necrotic core and 96% for calcified tissue (CA) based on different studies comparing the virtual histology with the real histology obtained from autopsies. However, they all have serious limitations, such as the fact that the histological cross sections have a thickness of 300 microns, and the real histological ones have a thickness of 4 microns. In addition, HV-IVUS studies have been compared to multisection CT scans with satisfactory results, especially with respect to calcium.

Following the appearance of stents with a very low incidence of re-stenosis, it is possible to envisage the expansion of the applications of this therapy, if diagnostic tools existed which were able to detect sub-clinical situations with a high risk of complications. Angiography cannot provide this type of information, since the plaques with complications are often not the ones that show a high degree of stenosis. Conventional IVUS informs us about the real size of the plaque, but provides little information about its composition. HV-IVUS also allows us to characterise the histology of the lesion, and is therefore a promising tool in predicting the clinical evolution of those plaques.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES.

Atherosclerotic cardiovascular disease causes millions of deaths every year. Despite the breakthroughs achieved in diagnosing and treating these patients, a large number of them experience sudden death as the first symptom of their disease. Screening methods are clearly insufficient to detect all these potential victims. Hence the importance of developing non-invasive or invasive techniques aimed at detecting the patients who might suffer a fatal outcome, as a consequence of the first symptom of their ischemic cardiopathy or after having experienced several warning events (angina, A.M.I., etc). This study is based on the latter assumption.

As is known, to understand the **physiopathology** of an organ, we must first know its **physiology** and to do this, we must study its **anatomy**.

This study aims to analyse the *in vivo* “**microscopic anatomy**” (histology) of atheromatous plaques, in order to use this for predicting their **physiopathology**, and contribute to starting early, improved treatment of patients affected by coronary atherosclerosis.

PRINCIPAL OBJECTIVES.

-To determine the different “*in vivo*” histologies with respect to STABLE AND UNSTABLE plaques. To characterise the *Vulnerable Plaque*.

-To determine the histological factors that intervene in the correct expansion of the stents used in treating the plaque, to help decide which plaques need to be pre-treated before implanting the stent.

SECONDARY OBJECTIVES

-To assess the correlation between the Virtual Histology data and epidemiological data, such as age, weight, classic cardiovascular risk factors, clinical manifestation of the disease, elevation of myocardial damage markers, etc.

-To study the prevalence of the plaques considered as high risk in literature (thin cap fibroatheroma or TCFA), its location in the coronary tree, its composition and its morphology.

-To evaluate the evolution of the plaques responsible treated with the stent and those not responsible, treated with drugs.

-To study the precision of the automatic withdrawal of HV-IVUS.

MATERIAL AND METHODS.

We performed a prospective, single centre, non-randomised study. No finance was provided by any company or organisation.

During a term of one year, the medical and nursing staff were trained to perform intracoronary ultrasound scans and analyse them, including the performing of a virtual histological study. Following this, patients were recruited for two years, from January 2008 to June 2010. All the patients were treated at Hospital Universitario Santa María del Rosell in Cartagena, Murcia, Spain, either due to belonging to that healthcare area, or because they were in the area at the time of having to be admitted to the hospital.

After applying catheterisation, the target plaques for study were selected. Each plaque was classified as: STABLE, STABLE IN AN UNSTABLE PATIENT AND UNSTABLE, based on the clinical history, myocardial damage markers, ECG performed before the intervention and the stress test, if applicable. This enables us to determine the vessel responsible and those that were not.

Based on this, the following was classified:

Stable Plaque: a lesion appearing in a patient not suffering from Acute Coronary Syndrome. Catheterisation could be performed for vulvar reasons, due to arrhythmia or due to stable angina.

Unstable Plaque: a lesion causing Acute Coronary Syndrome.

Stable Plaque in an Unstable Patient: a plaque in a patient suffering from Acute Coronary Syndrome, but in a Non-Responsible vessel. E.g., a plaque in the right coronary artery in a patient with previous AMI.

Data were obtained from the angiography QCA analysis and an IVUS study was performed, with virtual histology of the target plaques, obtaining data from the global segment, the proximal cross-section, distal cross-section, maximum stenosis and TCFA, if present.

Fibroatheroma is understood as a capsule of fibrotic tissue surrounding a necrotic core of more than 5% of the total plaque volume.

Thin-cap fibroatheroma (TCFA) is considered to be a necrotic core greater than 10% in contact with the vessel lumen, with no fibrous tissue being observed between both.

In the absence of TCFA, the plaque was assigned the value 0.

If present, it was assigned the classes I, II, III, IVa or IVb based on the following classification notified in the TCT of 2005 by Dr. Bernard De Bruyne, from Belgium:

TCFA I: less than 5% of calcium.

TCFA II: more than 5% of calcium.

TCFA III: multiple strata.

TCFA IVa: Necrotic core greater than 20%, calcium greater than 5%. Major remodelling at 1.05 and plaque load more than 50%

TCFA IVb: Necrotic core greater than 20%, calcium greater than 5%. Major remodelling at 1.05 and plaque load more than 50%

These criteria had to be fulfilled in TWO consecutive photograms.

At this point, if the plaque was not treated with a stent due to not being considered stable or severe, the subsequent evolution would be monitored by evaluating the patient's clinical situation through an interview over the telephone. This case would be included in the NON-TREATED PLAQUE group.

If the plaque was treated, it was included in the TREATED PLAQUE group, and after implanting the corresponding stent, another IVUS study was performed with con chroma-flow, obtaining mainly the percentage of real expansion achieved by the stent, with respect to the theoretic one.

The data were entered in the File Maker Pro 10 database, Spanish version (Inc, Santa Clara, California 95054). From there, they were exported to the SPSS statistical treatment programme, release 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) for subsequent analysis and to the Microsoft Office 2007 Excel release for the purpose of obtaining graphs.

The categorical variables were expressed as percentages, and the continuous ones as the mean, median, standard deviation and interquartile range.

Monitoring of the normal distribution of a variable was done through the Kolmogorov and Shapiro Wilk tests.

The continuous quantitative variables were compared using the “Student’s T test” in the case that there were two groups, or by ANOVA in the case of more groups.

Subsequent analysis of the different groups compared with each other was conducted using the “Bonferroni” test.

If the sample size of any group was less than 30 and the variable did not have a normal distribution, the Non-Parametric "Mann Whitney U test" was used for comparison purposes, in the case of there being two groups, or the “Kruskal-Wallis” test if there were more than two.

The Leven test was used to study the equality of variances.

The independent qualitative variables were compared using the Chi-square test.

The ROC curve was used to determine the sensitivity and specificity of the variables.

The Positive Predictive Value was calculated by dividing the number of real positive events by the number of events in which the variable was positive.

Binary logistic regression analysis was used, adjusted by cardiovascular risk factors in the case of dichotomous categorical variables.

Linear regression was used if the variable was quantitative.

Statistical significance was considered to exist for a value of $p < 0.05$.

RESULTS.

The number of plaques studied during this period of more than two years was 253. Of these, 157 (62%) were treated with a stent and 96 (38%) were not.

The number of patients included was 185, meaning that an average of 1.36 plaques per patient were studied.

Plaques were obtained from all the main coronary arteries, and 9% of these were located in the Left Coronary Trunk, with 40% of the plaques being in the Anterior Descending area, 21% in the Circumflex area and 30% in the Right Coronary area.

Plaques from proximal, medial and distal segments were studied, with a predominance of plaques in the proximal and medial AD and DC segments.

The average age of the patients studied was 61 years, with an average height of 1.6 metres, weight of 82 kg and a BMI of 28.

The average age of the patients studied was 64 years, with an average height of 1.7 metres, weight of 81 kg and a BMI of 28.

Of the 253 plaques studied, 81% were from males and 19% from females. 49% were from patients with hypercholesterolaemia, 60% from patients with high blood pressure, 40% from patients with diabetes mellitus, 18% from patients with a family history of ischemic cardiopathy, 25% from obese patients, 52% from smokers. 2% from patients taking cocaine, 0% from consumers of Oral Contraceptives, 6% from patients with peripheral arteriopathy, 7% from patients with previous CVA, 5% from patients with COPC and 4% from patients with Chronic Kidney Failure.

On comparing the composition of the plaques between the different genders, no statistically significant differences were observed.

On comparing the composition of the plaques by age groups, in persons aged under 50 years or more than 50 years, differences were observed in terms of the percentage of fibrous-fatty tissue, which was higher in the older group. Fibrous tissue and necrotic core were greater in the plaques of younger patients, but without there being any significant differences. Surprisingly, calcified tissue was no greater in plaques from older patients.

The presence of diabetes accounted for no differences in the composition of the plaques.

The plaques from hypertensive patients showed a higher proportion of fibrous-fatty tissue and a greater quantity of calcium compared to those from non-hypertensive patients.

The presence of dyslipaemia did not signify any differences in terms of the plaque composition, not even with respect to fibrous-fatty tissue.

There were no differences in the composition of plaques taken from smokers and non-smokers.

There were no differences in the composition of the plaques taken from obese patients with a BMI of over 30 and non-obese patients.

Significant differences were observed between the volume of calcified tissue in the plaques of patients with chronic kidney failure, compared to those not suffering from this condition.

Of the 253 plaques, 73 (29%) were considered stable, based on clinical, electrocardiographic and analytical criteria. 99 (39%) were **unstable plaques**, causing Acute Coronary Syndrome and 81 (32%) were plaque that were stable in principle, in unstable patients.

On comparing the proportion of each of the four tissue components for each type of plaque, we observed no significant differences between them. 18% of the stable plaques had a necrotic core, as opposed to 19% of unstable plaques. (p NS.).

Neither were there any differences in the proportion of fibrotic tissue or fibrous-fatty or calcified tissue between the different plaque types.

However, on comparing the volume of each tissue component and not the percentage, significant differences were observed between the three types of plaque with respect to their composition. In the “post hoc” analysis it was observed that there were differences between the stable plaques and the unstable plaques, and between the stable plaques in instable patients and instable plaques. However, there were no differences between the stable plaques and stable plaques in unstable patients. Therefore, according to the data resulting from our study, we can affirm that unstable plaques have a greater volume for each of the 4 components than stable plaques.

Based on this result, a comparison was made, considering the total volume of the different plaque types, and as expected, statistically-significant differences were found between the overall volume of the unstable plaques and the stable plaques, $p < 0.05$. Therefore we can confirm that the unstable plaques have a greater volume than the stable ones.

The **remodelling rate** was also greater, statistically, in the unstable plaques than in the stable ones, with the average rate of the unstable plaques being greater than 1.05, the accepted limit for being classified as having positive remodelling.

As already commented, the **Necrotic Core volume** of the unstable plaques was greater than that of the stable ones. After performing a ROC curve on the sensitivity and specificity for this variable, we obtained a cut-off point of 33.5 mm³ for which the Predictive Positive Value was 79%. I.e., when studying a plaque by VH-IVUS, and obtaining a necrotic core volume of over 33.5 mm³, we can estimate that in 79% of cases, this is an unstable plaque.

On studying the necrotic core volume of the plaque with respect to the elevation of troponins in a linear regression model, it was seen that the quantity of necrotic core was related to high levels of troponin, adjusted by cardiovascular risk factors such as smoking, high blood pressure and diabetes.

On submitting the “plaque type” variable to a binary logistic regression model, it was seen that the presence of TCFA (p=0.033), the presence of the calcified nodule (p=0.046), the positive remodelling (p=0.00), the necrotic core volume (p=0.009) and smoking (p=0.01) were independent predictors of the presence of an unstable plaque, adjusted by cardiovascular risk factors such as dyslipaemia, high blood pressure, diabetes, age, gender and obesity.

Of the 253 plaques, 96 (37%) had fine cap fibroatheroma (**TCFA**). 6 TCFA belonged to class I, 48 to class II, 6 to class III and 36 to class IV. The TCFA were found along the whole of the vascular tree, with a higher proportion in the right coronary artery than in the left one.

The average age of the patients in whom the TCFA was found was 60 years. The average remodelling of the plaques was 1.04. The mean length was 23 mm. The mean plaque load at the point of maximum stenosis was 75% and in the medial luminal area was 4.1 mm². There was an average necrotic core volume of 40 mm³. Just at the cut-off point of the TCFA, the mean luminal area was 7.4 mm² (more than 4 mm²), with a mean plaque load of 59% (less than 70%). They presented an average necrotic core arc exposed to the vessel light, of 106 degrees.

The TCFA was about 10 mm away from the start of the plaque and about 3 mm before the maximum stenosis zone.

The mean necrotic core surface area was 33%, the mean fibrotic tissue surface area was 47% , the mean fibrous-fatty tissue area was 5% and mean calcified area was 15%.

On analysing the plaque types where the TCFA were found, it was observed that they were present in 56% of unstable plaques, 36% of stable plaques in unstable patients and only in 16% of stable plaques, with these differences being statistically significant. We can thus affirm that the TCFA are related to increased instability of the plaque.

Considering the data resulting from our study, the Positive Predictive Value indicating the presence of TCFA in a plaque, for predicting its instability, was 82%.

On analysing the presence of TCFA broken down by different types, it was observed that classes I, II and III were more frequent in stable plaques in unstable patients than in stable plaques. In turn, the class IV type was more prevalent in unstable plaques than in the rest. Therefore, there seems to be a relation between the instability and ascending scale of the type of TCFA, with class IV being consolidated as the most vulnerable.

Of all the plaques studied presenting positive troponins, 54% had TCFA. However, only 25% of those with negative troponins had TCFA. Statistically-significant differences.

On performing a binary regression logistic analysis for the presence of TCFA variable, it was observed that high troponin levels ($p=0.00$) and smoking ($p=0.027$) were independent predicting factors for the presence of TCFA, adjusted by other cardiovascular risk factors, such as dyslipaemia, diabetes, hypertension, gender and age.

The TCFA arc exposed to the vessel light was significantly greater in unstable plaques than in stable ones. Using the Kruskal-Wallis tests, p was 0.008 for the TCFA arc in the three plaque types. On comparing only two plaque groups, the unstable and stable ones, the p obtained with the Student's T test was 0.007.

After performing a ROC curve on the sensitivity and specificity for this variable, we obtained a cut-off point of 105 degrees for which the Predictive Positive Value was 71.8% with respect to the plaque instability. I.e., when studying a plaque by VH-IVUS, and obtaining a necrotic core volume of over 105 degrees, we can estimate that in 72% of cases, this is an unstable plaque.

Of the 253 plaques studied, 96 (38%) were not treated with stents and their evolution was monitored. ONE of them caused an ACS within a month.

That case was treated in a male patient aged 71 years DM, DL and smoker, who made a visit due to acute coronary syndrome located in the inferior position, with high levels of troponins and a plaque with TCFA in the DC, which was treated with a stent.

He also has a non-severe lesion in the AD segment observed in an angiographic scan, of 51% by quantitative analysis, in which the IVUS study showed the following data:

a plaque of 13.4 mm in length, with 53.8% (40.8 mm³) of fibrous tissue, 6.3% (4.8 mm³) of fibrous-fatty tissue, 23.8% (18.1 mm³) of necrotic core and 16.1% (12.2 mm³) of calcified tissue, with a total volume of 113 mm³, in which the most stenotic part had a plaque load of 59.8%, with 6.6 mm² of minimum luminal area, with positive remodelling.

He also had a class IVa TCFA with a surface area of 3.15 mm², a thickness of more than 1 mm and an arc exposed to the vessel light of 110 degrees.

After only one month, the patient return to the emergency service following another ACS, with high levels of troponins observed with ECG and a reversal of the T wave on the anterior side.

Consequently that plaque which was studied during the previous admittance, had become unstable within a month, causing a new acute ischemic event. Therefore, in the light of this evolution, we can conclude that this was a vulnerable plaque and we were lucky to be able to capture it on the ECG.

We cannot say that all vulnerable plaques will have this image, but that this image most certainly corresponds to a vulnerable plaque.

A greater proportion of **calcified nodules** was observed in the unstable plaques (23%) than in the stable ones (12%), without reaching any statistically-relevant differences (p=0.06). On comparing the three groups of plaques globally, no significant differences were found, with p=0.181. However, during the adjusted logistic regression analysis, important differences were observed (p=0.046).

An optimum **expansion of a coronary stent** is of vital importance to prevent the re-stenosis and thrombosis phenomena and may be hindered by the histological characteristics of the plaque in question.

Little is known about the impact of the plaque composition on the expansion of a stent.

We conducted a virtual histological study on 96 consecutive patients for coronary angioplasty and direct stent.

That study was performed before the implant and after it, with an automatical withdrawal system. The histological components of the treated coronary segment were calculated, and their relationship with the volumetric expansion observed was analysed (calculated as a “diabolo” or the sum of two truncated cones) with respect to the expected one (theoretic cylinder volume).

The atheroma plaques with few fibrous components and a high quantity of calcium and necrotic core are those in which the stent expansion is worse, and thus more susceptible to subsequent optimisation.

The quantity of calcified nodules was statistically greater in the group of stents with worse expansion.

The contribution of the plaque composition by virtual histology in predicting the expansion of a coronary stent seems “modest” in our study, but higher than the pressure of the inflation and its duration.

An attempt was made to **contact** the 185 patients by telephone with no success in 3 cases. 2 patients died. 10 of the remaining 180 required new revascularisation (5.5%). Of those 10 patients, revascularisation was performed in the plaque previously treated by us with a stent in 3 cases. In 7, the revascularisation was due to the instability of another previous plaque that was not treated in the catheterisation inclusion process. Of those 7 plaques, only one had previously been studied by us using virtual histology, which was the plaque that became unstable within one month, which has been described in detail in the preceding pages.

The average follow-up period was 576 days, with an interquartile range of 232-843. The maximum was 1015 days.

Consequently, the re-vascularisation rate after two years and a half of follow-up was 5.5%. The re-vascularisation rate related to the causal lesion (in which the stent was put in place) was 1.6 %, while the re-vascularisation not related to the causal lesion was 3.8%.

DISCUSSION.

It is difficult to discuss this study, due to scant amount of studies published on virtual histology, which reduces our capacity of comparison with previous data.

We relieve the size of our sample, 253 plaques in 185 patients, is satisfactory, considering that the *Volcano Registry* performed by 37 centres in the USA, Europe and Japan was able to study 292 plaques. It is also true that the PROSPECT study, the largest study conducted at the TCT in 2009, which has not yet been published, studied 615 patients, 2689 lesions and had a follow-up period of 3 years.

The conclusions of the *Volcano Registry* show that with age, the plaques container more calcium and more necrotic core, while we detected a lower amount of fibrious-fatty tissue and a non-significant tendency to have less necrotic core. In our study, the presence of calcium was not related to age.

The difference in the results could be due to the fact that we measured the proportion of each tissue with respect to the others, in a plaque volume. They measure it considering the mean of the areas of all the plaque sections. In our case there is a problem of the reliability of the automatic withdrawal of the IVUS probe when estimating the volumes. They succeed in avoiding this problem with the average of the areas, but it is also clear that this average is not comparable to the volume, which is what is really being studied.

In addition, we could have been guilty of bias in the selection, since the highly calcified plaques (apparently more frequent in elderly patients) cannot be studied directly by IVUS, but require previous pre-treatment with a balloon, and have therefore not been included in our study.

Some authors have found a higher number of necrotic cores and calcified tissue (by VH-IVUS) in the plaques of diabetics, and a higher number of TCFA, such as Nasu K. et al. Although their study was limited to only 90 patients, they only studied the responsible vessel and all the patients presented stable angina.

In 2009, in a study on 54 patients, Lindsey JB et al. proved there was a relationship between the TCFA in diabetics developing over of more than 10 years, compared to those in which the disease developed in less time.

Other studies conducted through autopsies on patients suffering from sudden death showed that the arteries of diabetic patients had greater plaque loads, more remodelling and a larger necrotic core.

In our study, no differences were found in the composition of the plaques among diabetics, or in analysing the group of stable patients separately, or the group of patients with ACS, or both groups together. Neither were any differences found in relation to the presence of TCFA or the remodelling.

The lack of differences in the proportion of tissues between stable and unstable patients fully coincides with the study on similar characteristics of Li XM et al.

The *Volcano Register* coincides with this, in that the quantity of necrotic core is related to the instability of the plaque.

The necrotic core volume was related, in our study, to unstable plaques with respect to stable ones. That volume, in turn, was also related to the presence of high levels of troponins in a linear regression model adjusted by classic cardiovascular risk factors. Considering that the increase in the troponin levels is a marker that predicts high risk in acute coronary syndrome, we can conclude that a high volume of necrotic core is related in a positive fashion to high-risk coronary syndromes. Such data agree with the study conducted by Gary S. Mintz in 2008 on 225 patients.

However, as regards the necrotic core/calcium density quotient, they also obtained a statistical relationship, which we did not. They studied that quotient due to previous data suggesting that the unstable plaques have more NC and less CA than stable ones.

The same group, in another similar study on 473 male patients, showed the association of the same quotient with smoking and an alteration in the lipid figures, both known as risk factors causing sudden death in males.

However, as is known, the IVUS equipment algorithm tends to erroneously associate a halo of reddish tissue around the white tissue detected, and therefore the

study of that quotient is not all that trustworthy. Furthermore, only the plaques responsible for ACS were studied, and the association with the lipids was positive, considering two groups, one with total cholesterol of less than 210 and/or total cholesterol/HDL ratio <5 and the other with total cholesterol over 210 and/or total cholesterol/HDL ratio >5 , which is somewhat artificial.

The same author also found differences not only in the necrotic core volume, but also in the proportion of necrotic core as regards the plaques of patients with acute coronary syndrome and stable patients. In this respect, it should be commented that they did not study the total plaque volume, but only the 10 mm around the section, with a minimum luminal area. It could occur that the necrotic core accumulated in the centre of the plaque and the end had less fibrous tissue, and so, on analysing the whole of the plaque, the proportion of necrotic core would be modified, and not its total volume.

Necropsy studies also detected greater volume of necrotic core in plaques that were supposedly less stable. The broken plaques showed a necrotic core of 30%, 24% of TCFA and 16% of thick cap fibroatheromas.

Remodelling index.

As for the **remodelling index**, some authors, for instance Smits et al., Schoenhagen et al. and Nakamura et al. have shown, by IVUS that positive remodelling of causal lesions is more frequent in patients whose clinical symptoms are unstable compared to those with stable ones. (50 vs. 21.6%; 51.8 vs. 19.6%; and 79.6 vs. 35.2%, respectively.

Autopsy studies have also shown that positive remodelling is associated with underlying lesions with histological characteristics of vulnerability in the plaque, such as the presence of a large lipid core and a large number of microphages in the plaque capsule.

Owen et al. used an OCT to show the association between remodelling and the characteristics of the plaques, in vivo. Plaques with positive remodelling had features that were characteristic of vulnerable plaques, which corroborates previous ex vivo studies and explains the link between positive remodelling and unstable clinical manifestations.

Using VH-IVUS, Fujii et al. showed that lesions with positive remodelling had a mean area in the fibrolipid area of the plaque that was greater, whereas the area of the necrotic core was smaller. On the other hand, Rodríguez Granillo et al. found no differences near the fibrolipid area in relation to the remodelling, but they did observe a greater necrotic core area.

We have showed the association of positive remodelling with plaques giving rise to ACS (unstable), with respect to other plaques not causing ACS (stable).

Thin-cap fibroatheroma.

The definition of TCFA is not clearly standardised. We consider TCFA to be a plaque that presents a necrotic core confluence percentage greater than 10%, in contact with the vessel light (without there being any fibrous tissue whatsoever between them) in two consecutive photographs with an automatic withdrawal system of 1 mm/sec. Most of the studies require viewing in 3 photograms, but the withdrawal is at 0.5 mm/seg. Others require a plaque load greater than 40%. Others, a determined arc of exposure to the vessel light. The greater or less restriction used would explain why we found a prevalence of TCFA of 37% in the plaques studied, and other authors such as Rodríguez Granillo et al. found a prevalence of 61.8%. That figure is not surprising, especially considering that he only studied plaques that were, in theory, not responsible and less likely to contain TCFA.

Furthermore, if we consider the most precise technique for diagnosing TCFA, which is the histological examination of necropsies, there is an article by Pavan K. et al. in JACC in 2007, in which in autopsies on 50 hearts, 33 of them from persons dying due to heart conditions, only 23 TCFA were found, and of the hearts with TCFA, there was an average of 1.15 TCFA per heart. Other studies such as that of Farb et al. report an average of 1.22 TCFA per heart.

In addition, as for distribution, they say that the ruptured plaques and TCFA are grouped in the proximal part of the AD and CX. 50% of all the broke plaques and TCFA are present in the first 22 mm, and 90% in the first 33 mm of those arteries. In the RC, 50% of broken plaques and TCFA are observed in the first 31 mm and 90% in the first 74.

In the light of the data published, it could be said that although atherosclerosis is a progressive, chronic, inflammatory and systemic disease, it is not usual to find TCFA and broken plaques in the coronary arteries, with a focal distribution.

The presence of TCFA was associated statistically to the presence of an unstable plaque. Considering the data resulting from our study, the Positive Predictive Value indicating the presence of TCFA in a plaque, for predicting its instability, was 82%. This means that if we find TCFA in a plaque, there is an 82% chance that it is an unstable plaque. O.R. was 6.2. IC 95% (2.9-13). This means that the likelihood of finding TCFA as opposed to not finding it in an unstable plaque is 6 times greater than in a stable plaque.

The relationship between TCFA and the unstable plaque obtained was also shown by other investigators, such as Rdzanek et al.

It is thus confirmed “*en vivo*” that the association obtained in necropsy studies, where, for example, Virmani et al. found, in a long series of victims of sudden cardiac death, that the breaking of the TCFA was the factor that unleashed the formation of the fatal clot in 60% of cases. In addition, 70% of those patients had another TCFA which had not yet broken.

It is interesting to note that we obtained a higher number of TCFA in the plaques responsible for ACS than in plaques not responsible in patients with ACS, but in addition, a higher number in the latter than in stable patients.

Therefore, in a patient who has suffered ACS due to the breaking of a plaque and who also has other remote lesions, these have a more vulnerable profile than the plaques found in stable patients.

This would favour the theory of the “inflamed patient”, in which several plaques would simultaneously start to become unstable, and one of them is the first to break.

We have also seen, with respect to the TCFA arc, that it is larger in the responsible plaques than in the rest, but there are no differences between that of the non-responsible plaques in unstable patients and in those of stable patients.

We could therefore suspect that in an “inflamed” patient, there are several plaques with a moderate risk of breaking, but the larger ones in the TCFA arc are those that will take the qualitative leap towards breaking.

The presence of TCFA was associated in our study to smoking, with statistical significance in a univariate model, which is maintained in the multivariate model. That information had not yet been published, since studies such as that of Rodríguez Granillo et al. with 55 patients found no association between the presence of TCFA and the classic cardiovascular risk factors.

The presence of TCFA was not related in this study to positive remodelling ($p=0.064$), unlike what was published in literature, for instance the article by Owen Christopher in the Europe Heart Journal in 2008, although it is true that his study was only made on 54 plaques and the remodelling definition only took the proximal reference into account.

The fact that the TCFA are not located in the area with the greatest stenosis in the plaque, but proximal to it, is a fact worth considering when treating the plaque, as stents must be used that are longer than normal, in an attempt to cover the TCFA, which in many cases, does not protrude in the luminogram. This fact would also explain the contradictory results, such as those of Surmely et al. which report a smaller area of necrotic core in the plaques of unstable patients than in those of stable patients. That study also measures the surface areas of the tissue components in the area with the greatest stenosis.

Expansion.

The expansion, apposition, dissection at the edges, aneurisms and residual stenosis at the edges are all factors related to the thrombosis of the stents.

The expansion is also related to the re-stenosis phenomenon.

Its quantification is not methodologically standardised. Some authors consider sub-expansion to be a minimum area (M.S.A.) of less than 5.5 mm² for a pharminoactive stent and 6.5 mm² for a conventional stent. Others consider that the minimum MCA section surface area must be at least 0.5 mm less than the nominal diameter of the stent. Some

use the quotient between the MSA and the mean of the proximal and distal reference areas. We used our own model, based on the quotient between the MSA and the theoretic area of the stent given by the manufacturer, and the quotient between the approximate real volume obtained by the stent on expanding inside the plaque, and the theoretic volume it should have reached.

The average expansion with respect to the area was 67% and 75% with respect to the volume. These data coincide fully with the study performed by Gary Mintz in 2007 on 200 patients in which a mean expansion of 66% per area was reached. Therefore, it is demonstrated that in ideal conditions, the expansion has little to do with what really occurs inside the plaque and the coronary vessel. The same study showed that the expansion was not dependent on whether or not the stent was conventional or coated, thus indicating that the polymer in the drug does not affect expandability.

Furthermore, it concluded that the expansion of the stent could not be predicted by the previous findings of a conventional IVUS (morphology of the plaque, degrees of the calcium arc, location and length of the calcium, etc).

These data motivated us to complete the study using Virtual Histology.

We observed that the atheroma plaques with few fibrous components and a high quantity of calcium and necrotic core are those in which the stent **expansion** is worse, and thus more susceptible to subsequent optimisation.

The expansion of the stent in relation to the plaque histology was also studied by Gary Mintz et al., in an industrial-size study similar to ours, with similar results, although its design was much poorer, on considering stents with a surface area of less than 5 mm² as sub-expanded stents regardless of their nominal size. We believe that an absolute expansion value is not a good reference, since the minimum surface area reached by a stent will always be in relation to its size. Larger stents will always tend to reach a greater surface area. We considered sub-expansion in terms of the quotient of the real volume and theoretic volume, and think it is much more representative. Currently, we are not able to explain why the necrotic core makes the stent expansion difficult, since apparently it is not a hard tissue, from the physical standpoint.

Monitoring.

Our study has a monitoring period of 2 years with an average of 576 days. The PROSPECT study monitoring period was 3 years. We believe this is quite satisfactory, considering the differences in the dimensions and logistics of both studies.

According to our sample, the need for re-vascularisation related to the stent implanted in the lesion responsible for the event making it necessary to hospitalise patients, during a monitoring period of 2 years, is 1.6%, whereas that associated with other non-treated plaques is 3.8%, more than double, for which reason the importance of detecting vulnerable plaques would be considerable in reducing the need for new re-vascularisations. There are even authors who believe there is a need for re-vascularisation in non-treated plaques, of 6% during the first year of follow-up, as is the case of Glaser et al., with 3747 patients, or the PROSPECT study itself, of 6.4% during the first year and of 11.6% during the third year.

Our laboratory will continue to increase the case method and follow-up in subsequent studies, in an attempt to shed more light on the subject of searching for vulnerable plaques.

Vulnerable plaques or vulnerable patients.

Many studies have shown an increase in inflammatory systemic markers among patients suffering from ACS. In fact, the persistence of high levels of these markers predicts the recurrence of events. On the other hand, the association of multiple “inflamed” plaques and an increase in systemic inflammatory markers suggests that not only are there vulnerable plaques, but also “inflamed patients”, in which several plaques could become unstable, with the one that breaks first giving rise to a clinical event.

There are different structural characteristics and physiopathological mechanisms that have been related to the development of acute events. These include the presence of complex stenosis, thrombosis, erosions or fissures in the plaques. Patients with acute atherosclerotic symptoms have one or several of these characteristics, but not necessarily all of them. Similarly, there are patients with lesions of this kind who never develop any acute process. Therefore, although the presence of those lesions could pose

the risk of developing acute events, it is not the only factor. Literature refers more and more often to the concept of “high risk blood”, “thrombogenic blood” or “vulnerable blood”. In a considerably high percentage of patients, post-mortem studies show thrombotised plaques with no detectable fissures, which suggests there must be a thrombogenic state that makes the patient vulnerable. In such cases, it would not be necessary to have vulnerable plaques, such as those conceived up to now, from a structural standpoint.

It is also known that the thrombus of the plaque that is ruptured is richer in fibrin than an eroded plaque, since it has a greater concentration of tissue factor and reactive C protein, which contributes to a greater thrombotic load in the rupturing of the plaque^{ex1}. Nonetheless, 25-30% of patients suffering sudden death present only an erosion of the plaque, but with a high thrombotic component. For this reason, diverse blood factors must modulate the progression of the thrombosis, in the case of complications in an atherosclerotic plaque, even with a lower thrombogenic stimulus due to the injury. This strongly suggests the presence of blood that is hyperactive or vulnerable to thrombosis.

It is also believed that classic risk factors not only affect the atheroma plaque, but also the predisposition of the blood to generate a greater thrombotic load.

Lastly, in addition to a “vulnerable plaque” and “vulnerable blood”, we should also consider the idea of a “vulnerable myocardium”, a myocardium that is prone to the generation of malignant arrhythmia within an ischemic context.

Can a vulnerable plaque be treated?

Vulnerable patients could be treated using two complementary strategic therapies:

-a systemic one, in which classic cardiovascular risk factors must be controlled, insisting on the beneficial effect of the Mediterranean diet and oily fish, acting on the endothelial dysfunction through treatment with ACE inhibitor drugs to reduce the expression of binding molecules and the infiltration of macrophages in animal models of arteriosclerosis, stabilising the plaque through the use of statins, elevating HDL levels with niacin and fibrates and considering not only the anti-aggregation role of aspirin, but also its anti-inflammatory role.

-the other, local, in which due to the better results currently obtained with coated stents as opposed to conventional ones, and the lower rate of events caused in our study by the implanted stents in the rest of the untreated plaques, could be used to treat certain

lesions in them that are not responsible for the current symptoms, but which, having many of the characteristics of a vulnerable plaque, led us to suspect a malignant evolution in the short term.

At present, there are still many unanswered questions and a wide field of research has been opened up, aimed at elucidating further the molecular mechanisms that intervene in the development and evolution of atherosclerosis. This will allow for an improvement in the clinical evolution of patients affected by this pathology, through the design of new therapeutic strategies.

Virtual Histology is a new technique with a great future in characterising atheromatous plaques. However, it must be perfected in terms of the precision in characterising each tissue component, ability to detect thrombotic material, capacity to differentiate between calcium and metal and its resolution must be increased considerably, to measure the thickness of the fibrous capsule in the TCFA.

In addition, it requires further studies to ratify all the findings related to detecting a vulnerable plaque, such as the quantity of necrotic core, the presence of TCFA, remodelling, etc.

During all this time, new uses have been added, with a promising future, such as:

- the study of arteriosclerosis developing in transplanted hearts,
- the evolution of the plaques, based on the medical treatment administered,
- the prediction of the non-reflux phenomenon when treating a plaque, based on its composition
- prediction of the expansion of the stents,
- Search for plasmatic coronary risk marker levels, related to the histology of the plaques.
- the location of the responsible areas within the responsible plaque.

Some studies suggest that the rupture of the necrotic lipid core due to the physical action of a stent that does not cover it entirely, would affect its subsequent evolution toward thrombosis. Therefore, the location of the lipid core, which is not often projected

on the luminogram, is easily detected by VH-IVUS, thereby offering a better choice in the length and precision of the stent to be implanted.

LIMITATIONS.

Sample size.

As in practically all medical research studies, the sample size is one of the main limitations. Our haemodynamics room performs, on average, 1000 catheterisations per year, and of these, interventions are made on only 600. Of these 600, it is not feasible to perform an IVUS study on all of them, since that study involves potential complications and must only be conducted if the benefits outweigh the risks, apart from the clinical stability that is required of the patient in order to perform it and economic and time issues. Very severe, twisted, curved or highly calcified plaques are not good candidates, since the IVUS catheter cannot pass directly through them. Once pretreated, they are not apt for study, since the predilatation balloon involves a de-structuring of the plaque and its components, which alters the results to a great extent. Therefore the inclusion of each patient is carried out using a very costly selection and elaboration process, that often makes it difficult to obtain large sample sizes.

Lack of characterisation of the thrombotic material by VH-IVUS.

The virtual histologic reconstruction performed by IVUS is a validated technique that allows the histological composition of coronary atherosclerotic plaques to be determined. Fibrous tissues is assigned a green code, fibrous-fatty tissues a yellow code, calcified tissue a white code and necrotic lipid core a red code. Therefore the VH-IVUS technique will distribute all the material studied into these four unique categories. However, the thrombus that is caused due to complications (rupture or ulceration) is intimately related to the atheromatous plaques, giving rise to ischemic events. The company developing this technique, IVUS, VOLCANO TERAPEUTICS, has not reported how the thrombotic material is coded by the ultrasound.

Through a detailed case study, our laboratory was able to demonstrate that the thrombus is coded erroneously in green, thereby over-dimensioning the quantity of coded fibrous tissue.

Acoustic shadowing of calcium.

Calcified tissue forms a barrier for the passage of the ultrasound, generating an acoustic shadow on the other side of the calcium. This limitation of convention IVUS is also transferred to VH-IVUS, with the added complication that the system algorithm requires all the tissue between the lumen and the elastic to be coded in one of the four colours. The mute zone of the acoustic shadow, which should not be coded in any colour, is also shown in GREEN by default, and also affects the proportion of each of the tissues inside the plaque.

Characterisation of metal as calcified tissue.

The steel or chromium-cobalt of the stents implanted in the lesions is coded by system in white, like calcium, with the subsequent acoustic shadow being shown in green, thereby distorting all the measurements. We therefore consider that the technique should not be used if stents are implanted.

Erroneous tendency to show a reddish halo around zones shown in white.

During all the studies performed, we have observed that a reddish halo usually appears around the areas coded white, due to either calcium or metal. This led us to doubt the veracity of that association. For this reason, we started to study plaques that were formed, in their practical entirety, by fibrous tissue, with no calcium, and with no necrotic-lipid core. After implanting the stent, we performed a new VH-IVUS study, and observed that the quantity of “white” tissue in the plaque increased with respect to the previous baseline study, due, as we had imagined, to the stent being coded white, as if it were calcium. In addition, the global quantity of necrotic core recorded also increased considerably, and there were even plaques with no core, and which, following the implant, showed a considerable quantity of necrotic core. On observing the cross-sections, the tissue in red appeared around the metal struts shown in white. It can therefore be inferred without any doubt that there are times when the ultrasound assigns the colour red to tissue that is actually not necrotic core. It could be that the programmed algorithm adds a reddish halo around the white, or also that after implanting the stent, the plaque is compressed, and its ultrasound density varies, so that in certain zones near the struts, it is very similar to the density of the necrotic-lipid core. Be that as it may, the evidence shows that a plaque with no necrotic core cannot acquire

one due to being treated with a stent, and so the error in characterisation is quite clear in these cases.

100-micron resolution of the IVUS.

For the cap of a fibroatheroma to be considered thin, (and thus vulnerable), it must measure no more than 65 microns. The current maximum resolution of the IVUS is 100 microns.

In established practice, when a fibrous cap cannot be detected by IVUS next to the vessel lumen, it is considered to be a TCFA. However, what can actually be established is that when no cap is detected, that cap is less than 100 microns. Therefore, a percentage of what are diagnosed as TCFA will have a cap thickness of between 65 and 100 microns, and should not be considered as such.

Optical Coherence Tomography (OCT), with its enhanced resolution power of 15 microns, will help to discern which of all the TCFA diagnosed really measure less than 65 microns. Some studies show that only 46% of TCFA are confirmed as such when diagnosed using OCT.

Automatic detection of edges.

Various studies have been conducted to validate the automatic detection of edges (luminal edge, LEE edge) performed by the ultrasound. On comparing it with manual detection done by a group of experts, it was seen that in 88% of times, there was concordance, and this was greater in detecting the luminal edge than the LEE edge. Our laboratory was able to determine that this concordance is much less than 88%, for which reason we used manual detection in all the studies to completely resolve this limitation.

The greatest difficulties are in forks and in the areas posterior to the calcium deposits.

Illustration 59 shows the exit of a branch of the main vessel after 3 hours. If this is not taken into account, an overestimated area of fibrous-fatty tissue will appear, which does not correspond to reality.

Interobserver variability.

CONCLUSION.

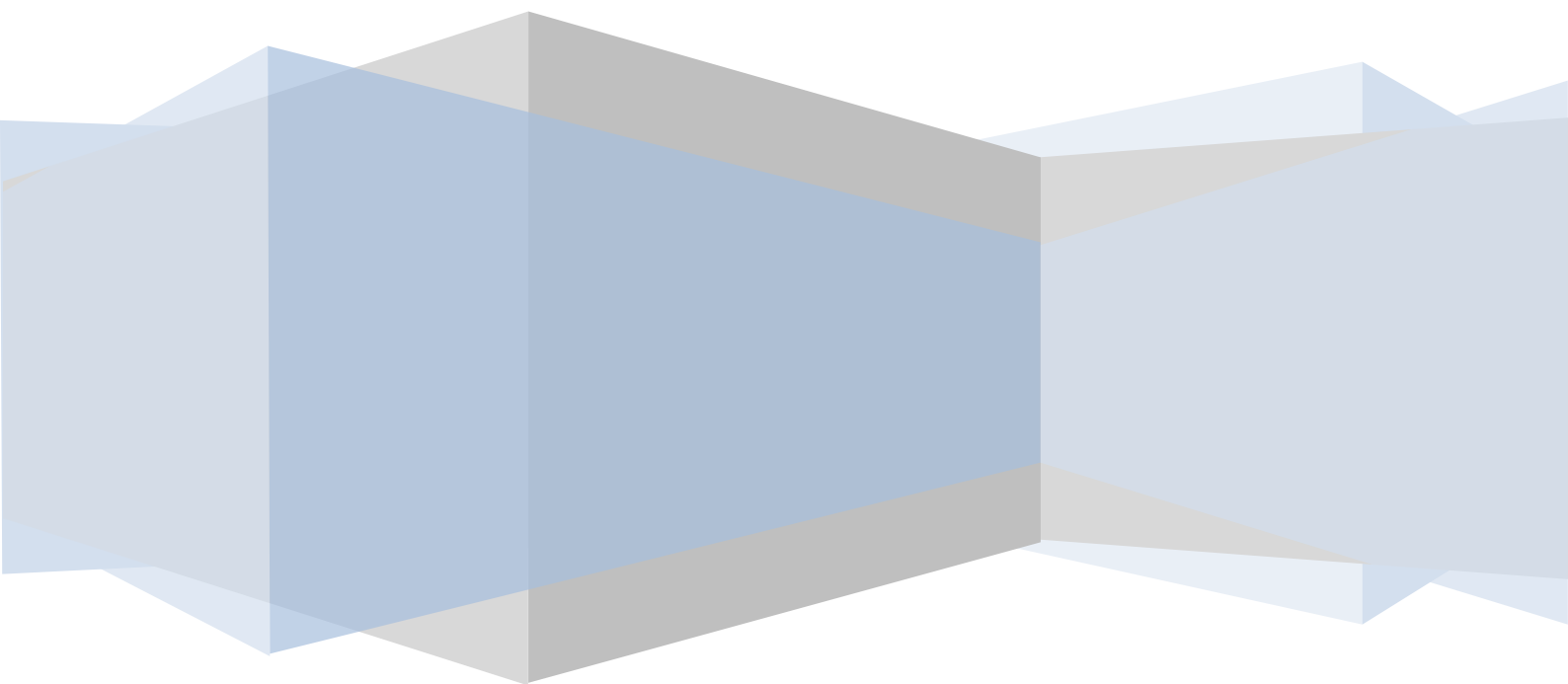
On evaluating the results obtained in the analyses of this study on 253 coronary atheromatous plaque following virtual histology reconstruction by ultrasound, the following can be concluded:

17. There are no differences in the tissue composition of the plaques with respect to the different patient **genders**.
18. The presence of **diabetes** accounted for no differences in the composition of the plaques.
19. The presence of **dyslipaemia** did not signify any differences in terms of the plaque composition, not even with respect to fibrous-fatty tissue.
20. **Smoking** does not have any effect on the tissue composition of the plaques.
21. There are no differences in the composition of the plaques between **obese** and slim patients.
22. Patients **over 50** have plaques with a greater quantity of fibrous-fatty tissue. However, these showed no increase in the quantity of calcium. Younger patients tend to have larger quantity of fibrous tissue and necrotic core.
23. The plaques from **hypertensive** patients show a higher proportion of fibrous-fatty tissue and a greater quantity of calcium compared to those from non-hypertensive patients.
24. The plaques of patients with **Kidney Failure** have a larger volume of calcified tissue.

25. There is no difference between stable and unstable plaques as regards the **proportion** of the different tissues.
26. The presence of **Thin-Cap Fibrous Atheroma**, the presence of **calcified nodules**, **positive remodelling**, the **necrotic core volume** and **smoking** are independent predictors of the presence of an **UNSTABLE PLAQUE**, adjusted by cardiovascular risk factors such as dyslipaemia, hypertension, diabetes, age, gender and obesity.
27. High **troponin levels** and **smoking** are independent predictors for the presence of **THIN-CAP FIBROATHEROMA**, adjusted by other cardiovascular risk factors such as dyslipaemia, diabetes, hypertension, obesity, gender and age. High troponin levels were also associated with high necrotic core volumes.
28. **Thin-Cap Fibroatheroma** is rarely found in area of the plaque with the greatest stenosis and is often proximal to it. They are usually located in ecographically-severe plaques. (Luminal area of 4 mm² and plaque load of 70%).
29. The classification of **Thin-Cap Fibroatheroma** into 4 types is directly related to their degree of vulnerability.
30. The larger the Thin-Cap Fibroatheroma **arc** exposed to the vessel lumen, the more likelihood there is of the plaque becoming unstable.
31. Atheroma plaques with few fibrous components and a high quantity of calcium and necrotic core are those in which the stent expansion is worse, and thus more susceptible to subsequent optimisation.
32. Calcified nodules are found in a greater proportion in plaques with a worse expansion of the stents.

The most vulnerable plaques are those presenting Thin-Cap Fibroatheroma, calcified nodules, remodelling greater than 1.05, with a Necrotic Core volume greater than 33.5 mm³ and a surface area in contact with the vessel lumen greater than 105 degrees.

ABSTRACTs EXISTENTES PUBLICADOS SOBRE HISTOLOGÍA VIRTUAL.



VH IVUS Accuracy

Basic VH IVUS

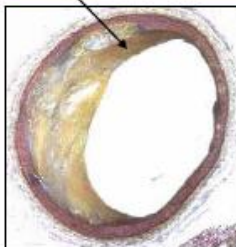
VH Plaque Component	Predictive Accuracy	Sensitivity %	Sensitivity CI	Specificity %	Specificity CI
FT (<i>n</i> = 471) (Fibrous Tissue)	93.5%	95.7%	94 – 98	90.9%	88 – 94
FF (<i>n</i> = 130) (Fibro-Fatty)	94.1%	72.3%	65 – 80	97.9%	97 – 99
NC (<i>n</i> = 132) (Necrotic Core)	95.8%	91.7%	87 – 96	96.6%	95 – 98
DC (<i>n</i> = 156) (Dense Calcium)	96.7%	86.5%	81 – 92	98.9%	98 – 100

Nair, A., Margolis, MP., Kuban, B., Vince, DG. "Automated coronary plaque characterization with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation". *EuroIntervention* 3 (2007): 113-120.

VH IVUS Plaque Types

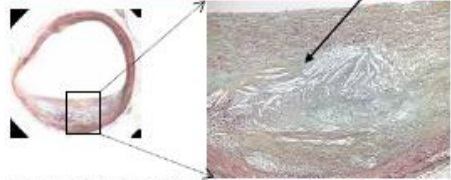
Basic VH IVUS

Fibrous Tissue



Densely packed bundles of collagen fibers with no evidence of intra-fiber lipid accumulation. No evidence of macrophage infiltration. Dark-yellow/green on Movat stained histology section and dark green on VH.

Necrotic Core



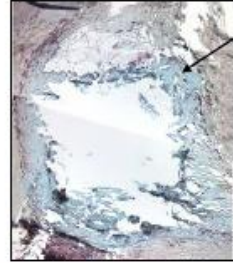
Highly lipidic necrotic region with remnants of foam cells and dead lymphocytes present. No collagen fibers are visible and mechanical integrity is poor. Cholesterol clefts and micro calcifications are clearly visible. Red on VH.

Fibro-Fatty



Loosely packed bundles of collagen fibers with regions of lipid deposition present. Turquoise on Movat stained histology section. Light-green on VH.

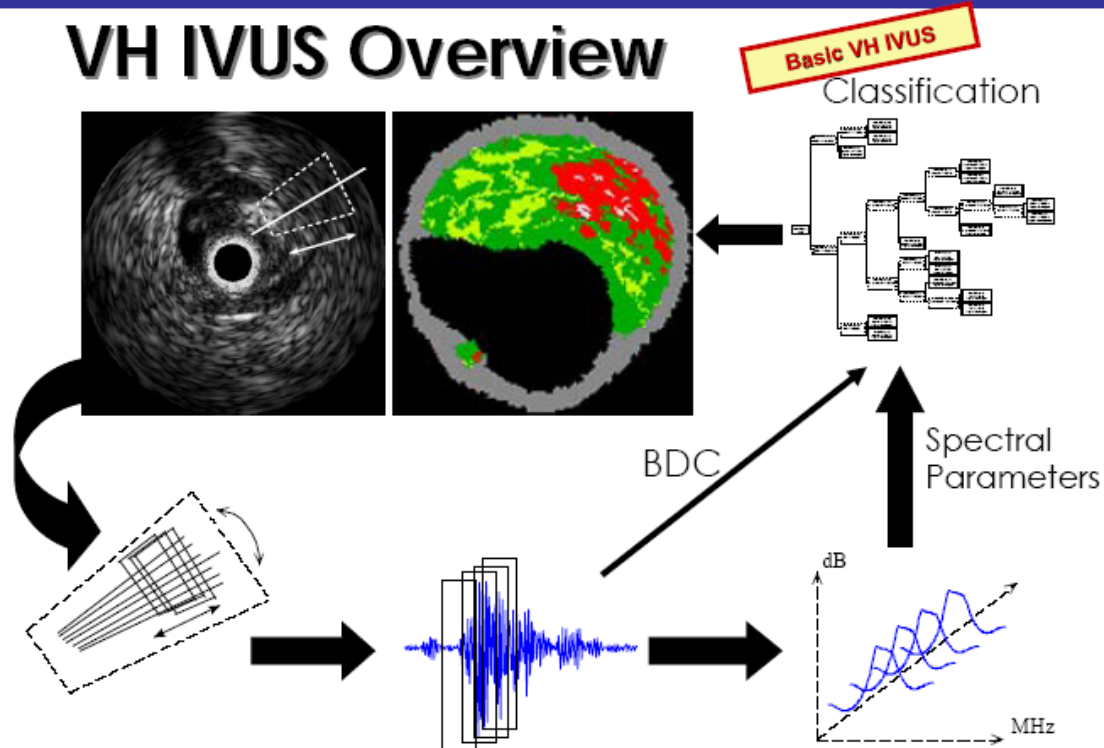
Dense Calcium



Focal area of dense calcium. Purple or deep blue on Movat. Usually falls out of histology section, but calcium crystals are evident at borders. White on VH.

Nair, A., Margolis, MP., Kuban, B., Vince, DG. "Automated coronary plaque characterization with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation". *EuroIntervention* 3 (2007): 113-120.

VH IVUS Overview



Nair, A., Calvetti, D., et al. "Regularized Autoregressive Analysis of Intravascular Ultrasound Backscatter: Improvement in Spatial Accuracy of Tissue Maps". *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 51.4 (2004):420-43.

Accuracy of in vivo Coronary Plaque Morphology Assessment: A validation Study...

VH IVUS Basic Correlations

Methodology

- Single center study on 30 patients (ACS and stable AP) using DCA to correlate in vivo/ex vivo tissue composition (VH vs. histopathology).

Results

- The use of VH IVUS for differentiating components of atherosclerotic tissue was achieved with a high predictive accuracy.

Conclusion

- The presence of NC and DC were observed more frequently in the ACS group than in the stable AP group.

Nasu, K., Tsuchikane, E., Katoh, O., Vince, DG, Virmani, R., Surmely, J.-F., Murata, A., Takeda, Y., Ito, T., Ehara, M., Matsubara, T., Terashima, M., Suzuki, T. "Accuracy of in vivo Coronary Plaque Morphology Assessment: A validation Study of in Vivo Virtual Histology Compared with in Vitro Histopathology". *Journal of American College of Cardiology* 47 (2006):2405-12.

Geometric Validation of VH IVUS

VH IVUS Basic Correlations

Methodology

- The first study that correlates the quantitative ultrasound with the geometrical spectral analysis of radiofrequency (RF) data (VH IVUS).

Results

- VH IVUS seems to significantly underestimate the lumen and plaque CSA. However mathematic adjustment for the US propagation delay caused by the catheter sheath reduces this difference to a remarkably small amount.

TABLE III. Adjusted Measurements (n = 25)

	LCSA (mm ²)	VCSA (mm ²)	PCSA (mm ²)
QCU	9.62 ± 3.5	16.09 ± 4.7	6.47 ± 2.6
IVUS-VH	9.57 ± 3.1	15.66 ± 4.4	6.08 ± 2.3
Absolute delta	0.06 ± 0.6	0.44 ± 0.7	0.38 ± 0.6
Relative delta (%)	0.49 ± 6.3	2.33 ± 4.6	4.2 ± 10.4
P	0.64	0.007	0.005

Conclusion

- VH IVUS does not only provide accurate compositional data but also

Rodríguez-Granillo, GA, Bruining, N., McFadden, E., Lighthart, J., Aoki, J., Regar, E., de Feyter, P., Serruys, P. W. "Geometric validation Of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis (Virtual Histology) acquired With a 30MHz boston scientific corporation Imaging catheter". *Cardiovascular Intervention*, 66 (2005) 514-518.

In vivo variability in quantitative coronary ultrasound and tissue characterization measurements with mechanical and phased array catheters

VH IVUS Basic Correlations

Methodology

- Prospective evaluation of the agreement of morphometric measurements and IVUS-based plaque characterization comparing 40MHz BSCI Atlantis catheter with 20MHz Volcano Eagle Eye catheter.

Results

- Significant catheter-type dependent variability that may be the result of either underestimations of the phased array or an over estimation of the mechanic IVUS technology.

No significant differences concerning the assessment of plaque burden.

Conclusion

- Only one technology should be used in progression/regression studies.

Rodríguez-Granillo G., et al. In vivo variability in quantitative coronary ultrasound and tissue characterization measurements with mechanical and phased array catheters; *IJC* (2005).

Coronary Plaque Composition as assessed by Grayscale Intravascular Ultrasound and Radiofrequency Spectral data Analysis

VH IVUS Basic Correlations

Objective:

1. Explore the relation between Grayscale IVUS plaque qualitative classification and IVUS radiofrequency data (RFD) analysis tissue types 2. evaluate if plaque composition as assessed by RFD can be predicted by GS IVUS.

Methods: 120 IVUS RFD cross sections with homogenous tissue composition were selected and analyzed twice by 2 experienced observers to (a) classify the selected sections based on GS IVUS, (b) to predict the tissue type expected by RFD.

Result/Discussion:

- For the GS IVUS classification the agreement between observers was high
- Calcified, soft and mixed plaques by GS IVUS classification were mainly composed of DC, FF and NC respectively in RFD. The plaques classified in GS IVUS as fibrous were actually FI by IVUS RFD in only 30% of the cases.
- Overall high interobserver variability in the prediction of RFD results by visual assessment of GS IVUS images.
- Sensitivity for the detection of calcified tissue by GS IVUS was high while it was low for the detection of NC.

These findings are of clinical relevance as soft plaques have been related to ACS.

In this study these plaque types were mainly defined as fibrous or fibrofatty by GS IVUS – not as NC which is the substrate of ruptured plaques.

This highlights the necessity of a more specific tissue characterization by a dedicated imaging technology – such as the IVUS RFD analysis

Gonzalo N., Garcia-Garcia HM., Ligthart J., Rodriguez-Granillo G., Emmanuele Meliga, Yoshinobu Onuma, Johann C.H. Schuurblers, Nico Bruining, Patrick W. Serruys: " Coronary Plaque Composition as assessed by Grayscale Intravascular Ultrasound and Radiofrequency Spectral data Analysis"; Int J Cardiovasc Imaging 2008; DOI 10.1007/s10554-008-9324-2

Greyscale Intravascular Ultrasound and IVUS radiofrequency tissue characterization to improve understanding of the mechanisms of coronary stent thrombosis in Drug eluting stents (1)

VH IVUS Basic Correlations

Background

•ST is one of the major concerns after DES implantation. Multiple mechanical causes (stent under expansion, edge dissection, geographical miss, residual stenosis, incomplete stent apposition, aneurism) have been postulated and 78% of the ST seem to be related to at least one mechanical issue. These features are easily identifiable by IVUS.

Complementary GS IVUS and tissue characterization by radiofrequency data analysis has the Potential to add valuable information about the pathogenesis of ST by providing information about the plaque composition – particularly the amount and location of NC.

GS IVUS

•Although GS IVUS guided stenting could potentially improve the stent implantation, the cost effectiveness in this regard needs to be evaluated. Also the clinical benefit is currently unknown. Therefore IVUS guidance might not be suitable in all cases but careful analysis of the coronary anatomy prior to stent implantation may help to identify in which cases the use of IVUS is particularly safe and useful.

•Clinical studies of patients with ST and IVUS

Based on the results from different studies it can be concluded that incomplete stent apposition is highly prevalent among patients with DES thrombosis that have been studied with IVUS.

Also stent under expansion and residual reference segment stenosis were associated with DES thrombosis.

Garcia-Garcia HM., Gonzalo N., Kukreja N., Alfonso F.: Greyscale Intravascular Ultrasound and IVUS radiofrequency tissue characterisation to improve understanding of the mechanisms of coronary stent thrombosis in Drug eluting stents; Eurointervention Supplement (2008) Vol 4 (Supplement a) C33-C38

VH IVUS Reproducibility

VH IVUS
Reproducibility

Methodology

• Purpose was to evaluate the reproducibility of plaque composition measurements as determined by IVUS-VH in a clinical setting. Sixteen consecutive patients who underwent percutaneous coronary intervention were included in this study. Prior to and then again following intervention, IVUS images with VH processing were obtained with motorized pullback. Up to 4 frames were selected for analysis for each patient, with a total of 24 IVUS frames used. An IVUS frame was chosen with visible angiographic and ultrasound landmarks. The matching frame on the second pullback was identified using these landmarks. For each frame, vessel and lumen area as well as plaque composition by VH were determined.

Results

• There was a high level of agreement between the two pullback measurements for lumen area, vessel area, and plaque burden (the Spearman rank-order correlation coefficients were 0.96, 0.96, and 0.95, respectively). Similarly, for plaque components by VH, the coefficients ranged from 0.90 to 0.97 and 0.84 to 0.92 for segmental volumetric analysis. The Bland-Altman plots indicated proportional error for the differences of the four measurements between the two pullback trials and were associated with high coefficients of reproducibility.

Conclusions

• Discrete measurements of plaque compositional area and volume in the clinical setting appear to have reproducibility comparable to that of traditional IVUS measurements.

Prasad, A., Copher DJ, Mohandas, A., Roesle, M., Briakis, ES, Banarjee, S. "Reproducibility of Intravascular Ultrasound Virtual Histology Analysis." *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 9 (2008) 71-77.

Reproducibility of Intravascular ultrasound radiofrequency data analysis: implications for the design of longitudinal studies

VH IVUS
Reproducibility

Methodology

- Study to evaluate the inter- and intra-observer reproducibility of IVUS VH in 15 patients 16 non-significant lesions assessed by 2 independent observers.
- 2 pullbacks with 2 subsequent Volcano Eagle Eye catheters analyzed by 2 different observers.
- The relative inter-catheter differences regarding geometrical measurements were negligible for both analysts.

Results

- Compositional measurements showed higher relative differences – however not exceeding 10%, which is the commonly accepted difference.
- Exceptions: CA (11%), fibro fatty (13%) difference.
- Inter observer differences were larger than inter-catheter measurements.
- Precise contour detection plays an essential role in the reproducibility of IVUS VH measurements

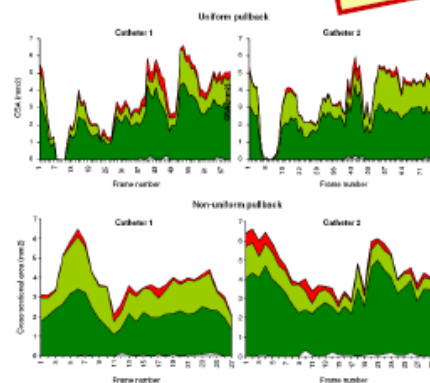


Figure 3. Sequential plotting of a matched ROI interrogated with two catheters. The mean CSA (y axis) of each plaque component is color-coded (red=white, green=green, yellow=greenish-yellow and black=core). This figure shows an example of the extent of non-uniform pullbacks on geometrical and compositional measurements.

Conclusions

The geometrical and compositional output of IVUS VH is acceptably reproducible in vivo.

Rodríguez-Granillo G., et al; The International Journal of Cardiovascular Imaging 2006; DOI 10.1007/s10554-006-9080-0.

Validation of *in-vivo* plaque characterisation by virtual histology in a rabbit model of atherosclerosis

VH IVUS
Reproducibility

- Methodology
 - 6 rabbits were fed a cholesterol-supplemented diet for 12-18 months
 - 260 total atherosclerotic plaques were matched with corresponding histopathological cross sections.
- Results
 - VH IVUS had a high sensitivity, specificity and positive predictive value for the detection of non-calcified thin cap fibroatheroma (88%, 96%, 87%, respectively) and calcified thin cap fibroatheroma (95%, 99%, 93%, respectively).
 - Linear regression analysis and Bland-Altman plots showed strong correlation between VH IVUS and histology for fibrous tissue, fibrofatty tissue, necrotic calcified tissue and confluent necrotic core.
- Conclusions
 - VH IVUS showed a good accuracy for in vivo plaque characterisation and is a promising technique for the detection of the vulnerable plaque.

Van Herck J, De Meyer G, Ennekens G, Van Herck P, Herman A, Vrints C. Validation of in-vivo plaque characterisation by virtual histology in a rabbit model of atherosclerosis. *EuroIntervention* 2009;5:149-156.

Coronary Plaque Composition as assessed by Grayscale Intravascular Ultrasound and Radiofrequency Spectral data Analysis (1)

Vulnerable
Plaque

Objectives

1. Explore the relation between Grayscale IVUS plaque qualitative classification and IVUS radiofrequency data (RFD) analysis tissue types 2. Evaluate if plaque composition as assessed by RFD can be predicted by GS IVUS.

Methods

• 120 IVUS RFD cross sections with homogenous tissue composition were selected and analyzed twice by 2 experienced observers to (a) classify the selected sections based on GS IVUS, (b) to predict the tissue type expected by RFD.

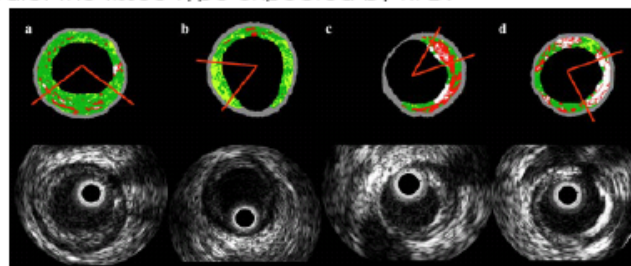


Fig. 2 Examples of the sectors chosen for each tissue type. IVUS grayscale and the corresponding RFD analysis images are shown. The red lines indicate the sector selected for the analysis (a) fibrous tissue, (b) fibrofatty tissue, (c) necrotic core, and (d) dense calcium

Gonzalo N., Garcia-Garcia H, Ughart J., Rodriguez-Granillo G., Meliga E, Onuma Y., Schuurbers JCH, Bruining N., Serruys PW. "Coronary Plaque Composition as assessed by Grayscale Intravascular Ultrasound and Radiofrequency Spectral data Analysis"; *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; DOI 10.1007/s10554-008-9324-2

In vivo Intravascular Ultrasound-Derived Thin-Cap Fibroatheroma Detection Using Ultrasound Radiofrequency Data Analysis

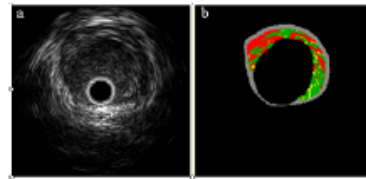
Vulnerable Plaque

Methodology

- Autopsy data suggests that plaque composition is a key determinant of the propensity of atherosclerotic lesions to provoke clinical events.

Results

- TCFA lesions are the most prevalent substrate of plaque rupture.
- VH-IVUS has the potential to provide detailed quantitative information about plaque composition and the anatomic relation of plaque components to the lumen.
- VH Definition for TCFA = IDTCFA (in at least 3 consecutive frames):
 - ✓ necrotic core $\geq 10\%$ without evident overlying fibrous tissue (figure 1)
 - ✓ PAV (percent atheroma volume) $\geq 40\%$.
 - in at least 3 consecutive frames



Conclusions

- IVUS-VH identified IVUS-derived thin-cap fibroatheroma as a more prevalent finding in ACS than in stable angina patients.
- TCFA's are common in non-culprit lesions in patients that received PCI in another vessel and they are clustered in the proximal segments of coronary arteries.

Rodríguez-Granillo, G., et al.; JACC Vol. 46, No. 11, 2005: 2038-2042.

Detection of a necrotic core-rich, highly deformable plaque in an angiographically non-diseased proximal LAD

Vulnerable Plaque

Methodology

- Thin-cap fibro atheroma (TCFA) are considered to be the most vulnerable lesions. They are composed of a lipid-rich necrotic core with microphage and lymphocyte infiltration, decreased smooth muscle cell content in a positive remodeled vessel segment and with a thin fibrous cap
- Virtual Histology (VH IVUS) uses spectral analysis based on radiofrequency (RF) data to identify the 4 major tissue types (dense Ca, fibrous tissue, fibro fatty tissue and necrotic core – color coded in white, green, greenish yellow and red respectively). Palpography evaluates the mechanical properties of plaque tissue in vivo by using cross correlation analysis based on RF data.
- Both technologies are validated

Results

- This example shows the correlation of those techniques to assess a diffused disease but not flow limiting prox LAD. Although there was a correlation of these findings with the features of a vulnerable plaque the prognostic value is currently unknown.

Conclusions

- This patient was discharged for intensive systemic therapy.

Rodríguez-Granillo G., de Valle R., Ligthart J., Serruys PW. Detection of a necrotic core-rich, highly deformable plaque in an Angiographically non-diseased proximal LAD. Image in Cardiology. EuroInterv. 2005; 1:367

Plaque Vulnerability and Related Coronary Event Prediction by Virtual Histology

Vulnerable Plaque

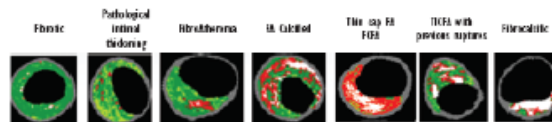
Methodology

- The major predictors of plaque progression have been recognized to be multi vessel disease, prior PCI and age less than 65 years.
- Early invasive management, including local intervention on the culprit lesion in conjunction with contemporary systemic therapy can improve outcomes of many patients affected by ACS.

Conclusions

- Various imaging techniques are currently under investigation for VP detection: CT, MRI, OCT, IVUS. VH IVUS is the most promising technique in the field: color coded tissue maps with 93-99% in vitro accuracy and also high accuracy in vivo. Also enables the classification of different plaque types.

Figura 1: Different Types of Atherosclerotic Plaques by VH-IVUS

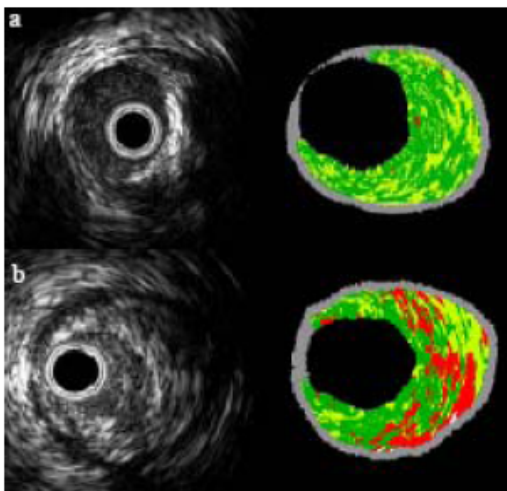


Different types of plaque can be identified by VH-IVUS. An example of early plaque is usually the pathologic intimal thickening; stable plaques are considered the fibrotic, fibrocalcific or calcified fibroatheromas, while vulnerable plaques are the thin cap fibroatheroma (TCFA) and the TCSA with previous ruptures.

Sangiorgi G., Clementi F., Cola C.. Plaque Vulnerability and Related Coronary Event Prediction by Virtual Histology. Intervent. Cardiol. 2006;17-19.

Coronary Plaque Composition of Non-Culprit Lesions Assessed by In vivo Intracoronary Ultrasound Radio Frequency (VH IVUS) Data Analysis, is Related to Clinical Presentation

Vulnerable Plaque



Examples of VH IVUS reconstructions: a) fibrotic b) lipid rich necrotic core

- RF analysis is significantly related to the clinical presentation ($n = 55$).
- Percent [lipid] necrotic core, a feature related to acute coronary events and worse prognosis, was significantly larger in ACS patients.
- Conversely, stable patients showed more fibrotic content.

Rodríguez-Granillo, G., et al. Coronary Plaque Composition of non-culprit lesions assessed by in vivo intracoronary Ultrasound radiofrequency data analysis, is related to clinical presentation. Am Heart J. 2008 May;151(5):1020-24.

Global Characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel IVUS RF data analysis

Vulnerable Plaque

Methodology

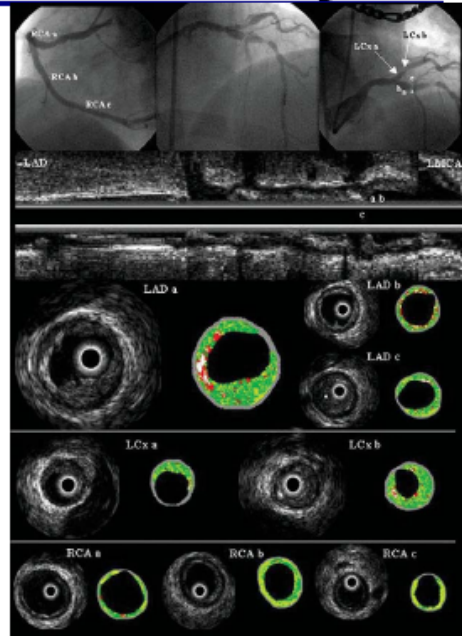
- 3-vessel analysis in 40 patient using IVUS and VH IVUS to evaluate the phenotype of PRs in AP and ACS patients.

Results

- Plaque Ruptures (PR's) prevalence and location: 28 PRs were found in 26 vessels of 20 patients.
- At least 1 PR were more often found in ACS than in AP patients (59.3% vs. 30.8%)
- PRs were mainly located distal to the MLA (39.3%) rather than at the MLA or proximal (21.4%; 32.1%). * The MLA could not be accurately identified due to the presence of diffuse disease.
- PR had a worse phenotype than the MLA in the same vessel.
- Multiple PRs were found in 6 (22%) of all ACS patients. There were no multiple PRs in Ao patients.

Conclusions

- The LAD presents more severe plaques (Ca⁺; NC⁺) than RCA and LCX.
- PRs in the LAD are clustered in the prox. part of the vessel; in RCA in the mid.
- Patients with ≥ 1 PR had a larger BMI, worse IVUS derived characteristics (geometrical, compositional) and were more likely current smokers.
- No significant difference in plaque composition comparing culprit and non-culprit vessel (single vessel interrogation allows an assessment of the global burden of the disease)



Three vessel imaging using IVUS-VH in a 57-year old male presenting with UAP. PR in the ostial LAD (LADa). The underlying substrate of the cavity is rich in neorotol oore (red) and oololum (white), whereas the thrombus has migrated distally

Rodríguez-Granillo G., et. al.; Global Characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel IVUS. RF data analysis. EHJ (2006); 1921-1927.

Relationship between IVUS derived TCFA's and the remodeling index ...in Patients with ACS...

Vulnerable Plaque

Methodology

- Explored *in vivo* relationship between IVUS derived TCFA's the remodeling index in ACS patient. Enrolled 21 patients; 63 vessels

Results

- Overall there were 2 TCFA's per patient and over 1/2 of patients had remodeling. CSA's with NC in Contact with the lumen had worse morphological profiles than those with no NCCL.

Conclusion

- Simultaneous defining the TCFA and the remodeling index reduced the number of high risk plaques. This differentiation indicates that VH IVUS may have the potential of identifying high risk plaques suitable for pharmacological and/or other treatment.

García-García, H.M., Goedhart, D., Schuurbers, J., Kukreja, N., Tanimoto, S., Daemen, J., Morel, M.A., Bressers, M., Van Es, G., Wentzel, J., Gijssen, F., Van der Steen, A., Serruys, P.W. "Virtual Histology and Remodeling Index allow *in vivo* identification of allegedly high-risk coronary plaques in patients with acute coronary syndrome: a three vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis". EuroIntervention 2 (2006); 338-344.

Intravascular ultrasound radiofrequency analysis of coronary atherosclerosis: an emerging technology for the assessment of vulnerable plaque

Vulnerable Plaque

Methodology

- Update on RF data based imaging technologies: Virtual Histology / IB IVUS, Wavelet analysis
- Explanation of limitations and required validation.

Results

- Overview on existing data and publications:
 - correlations between plaque composition and remodeling, plaque composition and clinical presentation as well as distribution of NC within the vessels.
 - impact on medication (IB IVUS).
- PROSPECT and Volcano Registry considered to be the studies that might provide clarity about the predictive value of RF data analysis.

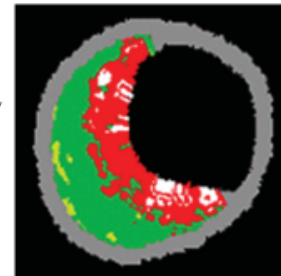


Figure 1. Intravascular ultrasound-derived thin cap fibroatheroma. Compositional analysis identified plaque burden: 67%, necrotic core (red): 39%, fibrous (green): 11%, fibrofatty (yellow): 2%, and calcific (white): 6%. The lack of fibrous tissue overlying the necrotic core is noteworthy, which is in direct communication with the lumen.

Conclusions

- Further validation requested though.

Mehta SK, McCrory JR, Frutkin AD, Dolla JS, Marso SP. European Heart Journal 2007, Review, advanced published.

Necrotic Core and Its Ratio to Dense Calcium are Predictors of High-risk Non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes

Vulnerable Plaque

Methodology

- Increased creatine kinase-MB (CK-MB) levels and ST-segment depression are well known prognostic factors in the setting of non-ST elevation acute . It was hypothesized a relation between virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS) findings and these prognostic factors.
- Performed "whole vessel" VH-IVUS analysis in culprit arteries of 225 patients presenting with ACS and measured the four basic VH-IVUS coronary plaque components - fibrous, fibrofatty, dense calcium (DC) and necrotic core (NC) - as well as calculated a NC/DC ratio. Patients' age was 62 ± 11 years, with 72% males and 23% diabetics.

Results

Only the NC/DC ratio had a positive association to CK-MB levels ($r=0.21$, $p=0.03$) and was also significantly higher for ST-depression vs. non-ST-depression ACS patients (1.97 ± 1.46 vs. 1.58 ± 1.10 , $p=0.02$). Sensitivity and specificity curves determined that a NC/DC value =2 (odds ratio 3.8, $p=0.01$) and %NC =6 (odds ratio 3.1, $p=0.04$) were thresholds that best separated high-risk NSTEMI ACS patients from those without abnormal CK-MB or ST-depression. Patients with both predictors had significantly higher total cholesterol (204.7 ± 60.5 vs. 173.6 ± 44.3 , $p=0.01$), higher LDL-C (132.5 ± 49.8 vs. 101.3 ± 33.2 , $p=0.02$) and more myocardial injury (CK-MB value of 42 ± 38 vs. 12 ± 21 , $p=0.01$) than patients with no predictors.

Conclusion

VH-IVUS analysis showed that the percentage of necrotic core and its ratio to calcium in diseased coronary segments are positively associated to a high-risk ACS presentation.

Missel, E., Mintz, GS., Carlier, SG., Sano, K., Qian, J., Kaple, RK., Castellanos, C., Dangas, G., Mehran, R., Moses, JW., Stone, GW. and Leon, MB. "Necrotic core and its Ratio to dense calcium are predictors of high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes". American Journal of Cardiology (2007).

Relationship between high sensitive C-reactive protein and coronary plaque component in ACS Patients

Vulnerable Plaque

Methodology

- Elevated circulating C-reactive protein (CRP) is commonly observed in patients with acute coronary syndrome (ACS), suggesting enhanced inflammation in vulnerable plaques. However, few data are available on the relationship between the levels of CRP and the histological composition of coronary plaque. We investigated the relationship between plasma high sensitive CRP level and coronary plaque component with Virtual Histology intravascular ultrasound (VH-IVUS).
- Twenty eight patients with ACS and 37 patients with non-ACS were enrolled in the study. Plasma high sensitive CRP levels were measured before catheterization. A total of 125 lesions (ACS; 24 culprit lesions, 30 non-culprit lesions, non-ACS; 34 culprit lesions, 37 non-culprit lesions) underwent IVUS volumetric investigation, and the volume of plaque and media were calculated. Spectral analysis of IVUS radiofrequency data was performed with VH software, and plaque and media were classified into fibrous, fibro-fatty, dense calcium, and necrotic core elements.

Results

- Although the plasma high sensitive CRP level in patients with ACS was higher than that in those with non-ACS (0.26 +/- 0.2 vs. 0.15 +/- 0.17 mg/dl, $p < 0.05$), necrotic core volume was not different between the two groups (11.7 +/- 7.3 vs. 12.3 +/- 7.2 mm³/cm, $p = 0.71$). There was a positive correlation between high sensitive CRP and necrotic core volume in patients with ACS, not only in culprit lesions ($p = 0.0004$, $r^2 = 0.564$) but also in non-culprit lesions ($p = 0.0008$, $r^2 = 0.473$), whereas patients with non-ACS showed no correlations.

Conclusion

- IVUS spectral analysis revealed that elevated plasma high sensitive CRP level was correlated with necrotic core volume in patients with ACS, both in culprit and non-culprit lesions, suggesting enhanced vascular inflammation.

Sawada, T., Shite, J., Shinke, T., Watanabe, S., Otake, H., Matsumoto, D., Tanino, Y., Ogasawara, D., Paredes, O. L., Yokoyama, M. "Relationship between high sensitive C-reactive protein and coronary plaque component in patients with acute coronary syndrome: Virtual Histology study". *Journal of Cardiology* 48.3 (2006):141-50.

Comparison of VH IVUS to IVUS of Culprit Lesions in ACS ... Necrotic Core is associated with ACS

Vulnerable Plaque

Methodology

- Using Virtual Histology (VH) IVUS, comparison of coronary plaque composition between acute coronary syndrome (ACS) and stable angina pectoris (SAP) was performed. Pre-intervention IVUS of de novo culprit/target lesions was performed in 318 patients (123 ACS and 195 SAP). VH-IVUS-derived thin-cap fibroatheroma (VH-TCFA) were defined as necrotic core $\geq 10\%$ of plaque area without overlying fibrous tissue in a plaque burden $\geq 40\%$. Lesions were classified into 3 groups: ruptured, VH-TCFA and non-VH-TCFA plaque. Unstable lesions were defined as either VH-TCFA or ruptured plaque.

Results

- Compared with SAP patients, ACS patients had significantly more unstable lesions (89% vs. 62%, $p < 0.001$). Planar VH-IVUS analysis at the minimum lumen site, at the largest necrotic core site, and volumetric analysis over a 10mm long segment centered at the minimum lumen site showed that the percentage of necrotic core was significantly greater and that the percentages of fibrofatty plaque was significantly smaller in ACS patients. The percentages of fibrotic and fibrofatty plaque areas and volumes were smaller and the percentage of necrotic core areas and volumes were larger in VH-TCFAs compared to non-TCFAs. Ruptured plaques in VH-IVUS analyses showed intermediate findings between VH TCFA's and non-VH-TCFA's.

Conclusion

- Culprit lesions of ACS patients were more unstable and had greater amounts of necrotic core and smaller amounts of fibrofatty plaque compared with target lesions of SAP patients.

Hong, Myeong-Ki, Mintz, Gary S., Lee, Cheol Whan, Suh, Jon, Kim, Jeong-Hoon, Park, Duk-Woo, Lee, Seung-Whan, Kim, Young-Hak, Cheong, Sang-Sig, Kim, Jae-Joong, Park, Seong-Wook, Park, Seung-Jung. "Comparison of Virtual Histology to Intravascular Ultrasound of Culprit Coronary Lesions in Acute Coronary Syndrome and Target Coronary Lesions in Stable Angina Pectoris". *American Journal of Cardiology* 100 (6)(2007):953-959

Compositional analysis of angioscopic yellow plaques with intravascular ultrasound radiofrequency data ...noted large amount of necrotic core

Vulnerable Plaque

Methodology

•Thirty-one coronary plaques in 21 patients, which were non-culprit, de novo, angiographically non-obstructive (<50%) lesions, were analyzed with VH-IVUS and coronary angiography

Results

•Morphology and echogenicity evaluated by standard gray-scale IVUS are not significantly different among patients with yellow or white plaques. On analyzing plaque composition by VH-IVUS, mean percentage of necrotic core is significantly larger in yellow plaque (Grade 2 and 3) than white plaque (Grade 0).

Conclusion

•Angioscopic yellow plaque included a larger amount of necrotic core analyzed by VH-IVUS than white plaque.

Kawano, T., Honye, J., Takayama, T., Yokoyama, S., Chiku, M., Ando, H., Endo, M., Ichikawa, M., Ishii, N., Watanabe, Y., Watanabe, S. S. "Compositional analysis of angioscopic yellow plaques with intravascular ultrasound radiofrequency data". *International Journal of Cardiology* (2007).

Impact of Culprit Plaque Composition on the No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Coronary Syndrome

Clinical Study

Methodology

•The difference in the culprit plaque composition of acute coronary syndrome (ACS) patients with and without the no-reflow phenomenon has not been fully evaluated. Intravascular ultrasound radiofrequency data of culprit plaques were obtained and analyzed in 49 ACS patients.
•The no-reflow phenomenon was defined as a decrease of at least 1 grade in 'Thrombolysis In Myocardial Infarction' flow immediately after mechanical dilatation compared with before mechanical dilatation, with no evidence of thrombus, spasm, or dissection. The no-reflow phenomenon was observed in 9 individuals.

Results

•Culprit plaques with the no-reflow phenomenon contained a higher percentage of necrotic core component and a smaller percentage of fibrous component than plaques in the patients without the no-reflow phenomenon (necrotic core component, $22.1 \pm 9.3\%$ vs. $11.7 \pm 7.9\%$, $p=0.0011$; fibrous component, $59.6 \pm 11.2\%$ vs $68.3 \pm 10.2\%$, $p=0.027$).
•Multivariate analysis identified the percentage of necrotic core component as an independent predictor of the no-reflow phenomenon after adjustment for plaque geometry and procedural factors (odds ratio, 1.7; 95% confidence interval, 1.1 to 2.5; $p=0.015$).

Conclusion

•Culprit plaques of patients with the no-reflow phenomenon differ from those in patients without the no-reflow phenomenon.

Higashikuni, Y. et. al" Impact of Culprit Plaque Composition on the No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Coronary Syndrome An Intravascular Ultrasound Radiofrequency Analysis *Circ J* 2008; 72: 1235-1241

Can Plaque composition be assessed by visual Grayscale IVUS assessment?

Clinical Study

Methodology

• Exploring the relation between grayscale intravascular ultrasound (IVUS) plaque qualitative classification and IVUS radio frequency data analysis tissue types in 120 cross-sections, a sector of the plaque with homogenous tissue composition (e.g., fibrous, fibro fatty, necrotic core, and dense calcium) was selected. Two experienced observers analyzed twice the corresponding grayscale IVUS images to: (1) classify the selected sectors according to grayscale IVUS plaque type classification and (2) predict the tissue type expected in the sector by RFD analysis

Results

• In the grayscale IVUS plaque type classification, the observers agreed in 90/120 sectors ($\kappa = 0.64$). Calcified, soft and mixed plaques by grayscale IVUS classification were mainly composed of dense calcium, fibro fatty, and necrotic core, respectively, in the RFD analysis. The plaques classified in grayscale IVUS as fibrous were actually fibrous tissue by IVUS RFD in only 30% of the cases. Overall, high interobserver variability in the prediction of RFD results by visual assessment of grayscale IVUS images ($\kappa = 0.23$ for observer 1 and 0.55 for observer 2) was found. Sensitivities for detection of calcified tissue and NC by grayscale IVUS visual assessment were 88% and 58%, respectively.

Conclusions

• High interobserver variability in the prediction of tissue type by visual assessment of grayscale IVUS images was observed. This underlines the need of quantitative methods for the analysis of the ultrasound characteristics of coronary plaque components.

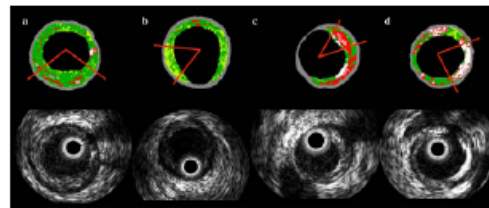


Fig 2. Examples of the sectors chosen for each tissue type. IVUS grayscale and the corresponding RFD analysis images are shown. The red lines indicate the sectors selected for the analysis: (a) fibrous tissue, (b) fibro fatty tissue, (c) necrotic core, and (d) dense calcium.

Gonzalo, N, Garcia-Garcia, H.M, Ligthart, J., Rodriguez-Granillo, G., Meliga, E., Onuma, Y., Schuurbers, Bruining JCH, N., Serruys, P.W. "Coronary plaque composition as assessed by grayscale intravascular ultrasound and radiofrequency spectral data analysis." *International Journal of Cardiovascular Imaging* DOI 10.1007/s10554-0089324-2.

Good Correlation between MSCT & VH IVUS

Clinical Study

Methodology

• The purpose of this study was to perform a head-to-head comparison of plaque observations with multislice computed tomography to virtual histology intravascular ultrasound (VH IVUS).
 • A total of 50 patients underwent 64-slice MSCT followed by VH IVUS. The Agatston score was evaluated on MSCT in coronary segments where IVUS was performed. Plaques were classified on MSCT as noncalcified, mixed, and calcified. Four plaque components (fibrotic, fibro-fatty, and necrotic core tissues and dense calcium) were identified on VH IVUS, and the presence of thin cap fibroatheroma was evaluated.

Results

• A moderate correlation was observed between the Agatston score and calcium volume on VH IVUS ($r = 0.69$, $p = 0.0001$). In total, 168 coronary plaques were evaluated (48 [29%] on calcified, 71 [42%] mixed, 49 [29%] calcified). As compared with calcified plaques, noncalcified plaques contained more fibrotic (60.90 ± 9.21% vs. 54.60 ± 8.33%, $p = 0.001$) and fibro-fatty tissues (28.11 ± 13.03% vs. 21.37 ± 9.75%, $p = 0.006$) on VH IVUS. Mixed and calcified plaques contained more dense calcium (7.61 ± 8.94% vs. 2.68 ± 3.01%, $p = 0.001$; 10.18 ± 6.71% vs. 2.68 ± 3.01%, $p = 0.0001$, respectively).
 • Thin cap fibroatheromas were most frequently observed in mixed plaques as compared with noncalcified and calcified plaques (32%, 13%, 8%, $p = 0.002$, respectively).

Conclusion

• Good correlation was observed between calcium quantification on MSCT and VH IVUS. In addition, plaque classification on MSCT paralleled relative plaque composition on VH IVUS, although VH IVUS provided more precise plaque characterization. Mixed plaques on MSCT were associated with high-risk features on VH IVUS.

Pundziute, G., Schuijff, J.D., Jukema, J.W., Deoramer, I., Sarno, G., Vanhoenacker, P.K., Reiber, J.H.C., Schalij, M.J., Wijns, W., Bax, J.J. "Head-to-Head Comparison of Coronary Plaque Evaluation Between Multislice Computed Tomography and Intravascular Ultrasound Radiofrequency Data Analysis." *JACC: Cardiovascular Interventions* 1 (2008): 176-182

Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma

Clinical Study

Methodology

- To evaluate the feasibility of the combined use of VH IVUS and optical coherence tomography (OCT) for detecting in vivo thin-cap fibroatheroma (TCFA).

Results

- 56 patients with angina, 126 plaques identified by IVUS] findings were analyzed using both VH-IVUS and OCT and results IVUS-derived TCFA was defined as an abundant necrotic core (.10% of the cross-sectional area) in contact with the lumen (NCCL) and %plaque-volume .40%. OCT-derived TCFA was defined as a fibrous cap thickness of ,65 mm overlying a low-intensity area with an unclear border. Plaque meeting both TCFA criteria was defined as definite-TCFA.
- Sixty-one plaques were diagnosed as IVUS-derived TCFA and 36 plaques as OCT-derived TCFA. Twenty-eight plaques were diagnosed as definite-TCFA; the remaining 33 IVUS-derived TCFA had a non-thin-cap and eight OCT-derived TCFA

Conclusion

- Neither modality alone is sufficient for detecting TCFA. The combined use of OCT and VH-IVUS might be a feasible approach for evaluating TCFA.

Sawada, T., Shite, J., Garcia-Garcia, H. M., Shinke, T., Watanabe, S., Otake, H., Matsumoto, D., Yusuke, T., Yusuke, O., Daisuke, K., Hiroyuki, Hiroki, K., Hiroki, M., Naoki, M., Yokoyama, M., Serruys, P. W. and Hirata, K. "Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma" *European Heart Journal*, 7 April (2008) doi:10.1093/eurheartj/ehn132.

The prevalence of potentially unstable coronary lesions in patients with coronary artery disease – Virtual Histology study

Clinical Study

Methodology

- Histopathological studies indicate coronary artery lesions with a thin fibrous cap, large necrotic core are characterized by high rate of rupture. VH IVUS enables identification of lesions with varying clinical presentations
- n=60 patients; prospectively enrolled to either chronic stable angina, recent ACS or acute ACS

Results

- 75 non-culprit lesions; no significant differences in lesions' angiographic and ultrasound characteristics between the groups
- Significant differences in TCFA's between the studied groups

Conclusion

- The present study confirms higher incidence of thin-cap fibroatheromas in patients with clinically confirmed coronary instability. VH IVUS can be a valuable tool for rupture prone identification, which might help in better risk stratification in coronary artery disease patients.

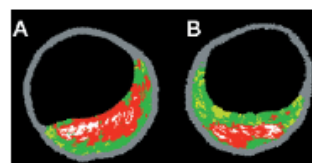


Figure 1. Example of atherosclerotic lesion of TCFA morphology (A) and of lesion with a well developed necrotic core and a fibrous cap – FA (B)

Razanek, A., Kochman, J., Pietrasik, A., Wilczyńska, J., Rancio, M., Opoliski, G. "The prevalence of potentially unstable coronary lesion in patients with coronary artery disease – virtual histology study" *Kardiologia Polska* 66 (2008):244-250.

VH IVUS Accuracy -Intramural Thrombus

Clinical Study

Methodology

- The aim of this study was to evaluate the impact of intramural thrombus for correlative accuracy between in vitro histopathology of coronary atherosclerotic plaque obtained by directional coronary atherectomy with corresponding in vivo tissue characterization obtained by VH-IVUS.
- Coronary IVUS imaging of 30 coronary artery lesions was obtained using a 20-MHz phased-array IVUS catheter with the motorized pull-back system at set 0.5 mm/s. Debulking region of in vivo histology image was predicted from comparison between pre and post- first debulking VH-IVUS images. Cross sectional histology slices were cut every 0.5 mm starting from the most proximal part of the formalin-fixed debulking tissue. Histology slices were divided into two groups by the presence or absence of pathological thrombus.

Results

- A total of 259 in vitro histology slices were obtained and pathological thrombus was detected in 81 slices. Correlation was favorable with high sensitivity for all plaque components, however, specificities for fibrous (thrombus slices vs. non-thrombus slices; 36.4% vs. 93.8%) and fibro-fatty (8.7% vs. 60%) were lower in thrombus slices. Therefore, predictive accuracies for both plaque components were lower in thrombus slices (fibrous tissue: 78.1% vs. 98.6%, fibro-fatty: 67.7% vs. 82.7%, respectively).

Conclusion

- Intramural thrombus was colored as fibrous or fibro-fatty by VH-IVUS, reducing the VH accuracy in these kinds of lesions.

Nasu, K., Tsuchikane, E., Katoh, O., Vince, D.G., Margolis, P.M., Virmani, R., Surmely, J-F., Ehara, M., Kinoshita, Y., Fujita, H., Kimura, M., Asakura, K., Asakura, Y., Matsubara, T., Terashima, M., Suzuki, T. "Impact of Intramural Thrombus on the Accuracy of Tissue Characterization by *in vivo* Intravascular Ultrasound Radiofrequency Data Analysis". *American Journal of Cardiology* (2008).

Risk of Acute Procedural Complications Assessment of the Histological Characteristics of Coronary Arterial Plaque With Severe Calcification

Clinical Study

Methodology

- n=108 cadaver coronary artery segments were examined with serial images of IVUS

Results

- Histologically, 15 of 18 severe calcified lesions were collected. Experienced observers quantitatively analyzed the lesions by computer planimetry for fibrous, fibro fatty, calcification and necrotic core.

Conclusion

- Necrotic core and fibrofatty tissue components (hidden) behind calcification might cause emboli-induced thrombus formation and distal flow disturbance.

Kume, T.K., Okura, H., Kawamoto, T., Akasaka, T., Toyota, E., Neishi, Y., Watanabe, N., Sukmawan, R., Yamada, R., Sadahira, Y. and Yoshida, K. "Assessment of the Histological Characteristics of Coronary Arterial Plaque With Severe Calcification." *Circulation Journal* 71 (2007).

Necrotic Core Combined with Dense Calcium is associated with stent under expansion

Stent Underexpansion after High Pressure Drug-Eluting Stent Implantation

Clinical Study

Methodology

- Using a standard definition (underexpansion=minimum stent area [MSA] < 5mm²), 27/148 stent subsegments (18%) were underexpanded of which 11/27 underexpanded subsegments (41%) were located in the distal third of the stent.

Results

- Underexpanded stents were found in lesions with a greater percentage of dense calcium and necrotic core within the stenosis (see Table) and a smaller distal reference vessel (vessel area of 8.6±2.3 vs 14.5±5.1mm², p<0.0001 and lumen area of 4.0±1.0 vs 6.9±2.8mm², p<0.0001). Remodeling was similar in adequately vs underexpanded stents (0.91±0.17 vs 0.96±0.21, p=0.2).

	MSA > 5 mm ² (n=121)	MSA < 5mm ² (n=27)	p-value
Fibrous (%)	56.3±21.7	49.5±21.9	0.15
Fibro-fatty (%)	16.7±12.3	8.4±7.5	0.001
Necrotic (%)	13.2±11.8	21.4±13.7	0.007
Dense calcium (%)	4.9±6.4	9.8±10.7	0.002

Conclusions

- In vivo VH-IVUS analysis indicates that stent underexpansion occurs especially at the site of increased amounts of dense calcium and necrotic core.

Kim SW, Mintz G, Weissman N. Necrotic Core Combined with Dense Calcium is Associated with Stent Under Expansion. Stent Underexpansion after high pressure drug-eluting stent implantation. Transcatheter Technology Meeting Meeting 2006.

Relationship between compositional and mechanical imaging of coronary arteries... necrotic core contact with the lumen importance

Clinical Study

Methodology

- Cross sections (123 CS in 27 non target vessels, suitable for IVUS interrogation) were studied

Results

- VH IVUS identifies superficial necrotic core (NC) more frequently (n=80 vs. 43) No significant correlation between NC (%) and strain level (r = 0.11; p=0.25) Significant inverse relationship between Calcium (%) and strain levels (r = -0.2; p = 0.03)
- Plaque composition of the CS with NC in contact with the lumen differed considerable from CS with overlaying fibrous tissue. Calcium (CA) and NC content were significantly larger when in contact with the lumen; the reverse was seen for fibrotic plaque content.
- Plaque composition did not differ significantly between high- and low strain CSs.

Conclusions

- Contact of NC with the lumen seems to be the only predictor for high strain. VH shows an acceptable sensitivity but a low specificity to detect high strain as assessed by palpography (high number of false positives).
- Significant reverse relationship between CA and strain levels.

Rodríguez-Granillo, GA., Garcia-Garcia, H., Valgimigli, M., Schaar, JA., Pawar, R., v.d. Giessen, W., Regar, E., van der Steen, A., de Feyter, P., Serruys, PW. "In vivo relationship between compositional and mechanical imaging of coronary arteries: Insights from IVUS RF data analysis". *American Heart Journal* 151. (2006):1025.e1-1025.e6

Association of Plaque Characterization by IVUS VH and Arterial Remodeling

Clinical Study

Methodology

- 77 non-bifurcation native coronary lesions (in 50 patients) were imaged in vivo using 30MHz IVUS transducers.

Conclusion

- In vivo IVUS RF data analysis demonstrated that positive remodeling occurs in lesions with more FF plaque.

- This is - according to the author...

"In line with a previous pathologic study, the present in VH IVUS study confirmed that positive vessel remodeling is associated with a plaque containing a high lipid content!"

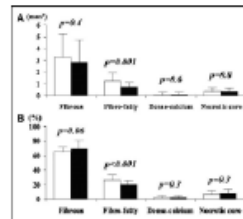


Figure 1. IVUS plaque composition analysis across the entire lesion segment. Results are displayed for (A) absolute (square millimeters) and (B) relative (percentage of the whole) quantification. Expansion of necrotic fibro-fatty plaque was larger in lesions with positive remodeling (white bars) than in lesions with (constrictive) negative remodeling (black bars).

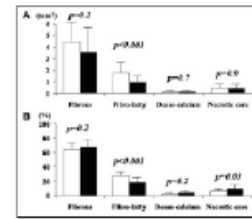


Figure 2. IVUS plaque composition analysis at the minimum lumen site. Results are displayed for (A) absolute (square millimeters) and (B) relative (percentage of the whole) quantification. Fibro-fatty plaque was larger and present area occupied by necrotic core was smaller in lesions with positive remodeling (white bars) than in lesions with (constrictive) negative remodeling (black bars).

Fujii K, et al. Association of Plaque Characterization by IVUS VH and Arterial Remodeling. Am J Cardiol. 2005;95:1476-1483.

Coronary artery remodeling is related to plaque composition

Clinical Study

Methodology

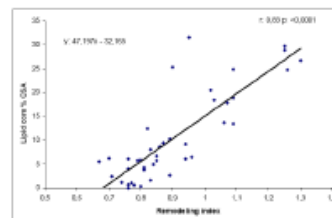
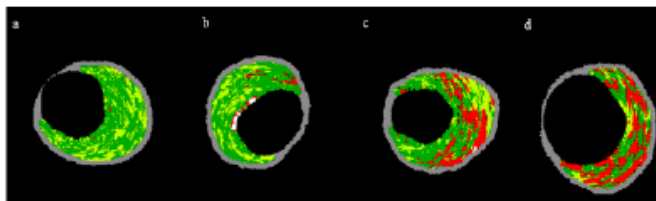
- Recently the relationship between vascular remodeling and plaque composition was assessed using IVUS.
- VH IVUS provides detailed and quantitative information on plaque composition. This classification was validated vs. human ex vivo tissue.

Results

- 56% of such lesions were classified as TCFA (Thin Cape Fibro atheromas).
- In the contrary: Negative remodeling is associated with a significant burden of fibrotic tissue.

Conclusions

- This study confirms in vivo the relationship between positive remodeling and the relative bigger amount of necrotic core in lesions within the coronary arteries.



Rodríguez-Granillo G, Serruys PW, García-García H, Aoki J, Vaglimigli M, van Mieghem C, McFadden P, De Jaegere, De Feyter P. Coronary artery remodeling is related to plaque composition. Heart Online First, June 17, 2005 at 10.1136/hrt.2004.057810.

Distance from the ostium as an independent determinant of coronary plaque composition in vivo: an intravascular Ultrasound study based radiofrequency data analysis in humans

Clinical Study

Methodology

- The mechanical and biological properties of coronary plaques, which overall reflect the plaque composition together with systemic inflammation has mainly been targeted for the diagnosis and treatment of plaque instability.
- Plaque composition, favoring propensity to vulnerability, might also be non-uniformly distributed along each coronary vessel.
- To investigate this hypothesis the non-culprit, non treated and angiographic non-obstructive vessel was investigated in 51 consecutive patients. The proximal 30mm (divided in 3 segments of 10mm) of this non target vessel were imaged to assess the tissue distribution along the vessel and to prove its relationship with the location in vivo.
 - independent of the clinical presentation, the distance from the ostium appears to be an independent predictor of the relative necrotic core content, together with age, diabetes mellitus, unstable angina and the use of Statins.

Results

- Fibrous tissue (FT) was the most prominent component in the entire length of the assessed segment. It was increased in patients with stable angina
- No significant differences were found with respect to the presence of Fibro Fatty (FF) and Dense Calcium (DC).
- The amount of Necrotic Core (NC) however was increased in the first segment compared with the third.
- There was no difference regarding the distribution of NC in ACS patients presenting with the culprit lesion in the proximal part of the vessel compared with those presenting the culprit lesion in the mid of the vessel.

Slide 1 of 2

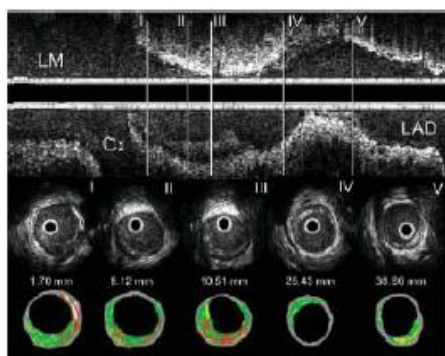
Valgimigli M, et al. Distance from the ostium as an independent determinant of coronary plaque composition in vivo: An intravascular ultrasound study based on radiofrequency data analysis in humans. Euro Heart J Jan. 13, 2006.

Distance from the ostium as an independent determinant of coronary plaque composition in vivo: an intravascular Ultrasound study based radiofrequency data analysis in humans

Clinical Study

Conclusions

- The results from this study confirm that plaques located in the proximal part of the vessel are relatively richer in the content of NC than those further distal in the vessel.



Slide 2 of 2

Valgimigli M, et al. Distance from the ostium as an independent determinant of coronary plaque composition in vivo: An intravascular ultrasound study based on radiofrequency data analysis in humans. Euro Heart J Jan. 13, 2006.

Plaque characterization by Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis in Type II Diabetic Patients

Clinical Study

Methodology

- Comparison of the culprit vessel in DM patients (36) and non-DM patients (54) using VH IVUS to characterize the plaque in DM patients in vivo.

Results

- DM patients have more NC and DC as well as more ID-TCFA's and ID-FCA's.

Conclusions

- The stage of atherosclerosis seems to be more progressed in DM patients.

Nasu K, Tsuchikane E, Katah O, Fujita H, Surmely JF, Ehara M, Kinoshita y, Tanaka N, Matsubara T, Asakura Y, Asakura K, Terashima M, Suzuki T. Plaque characterization by Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis in Type II Diabetic Patients. Heart published on line 23. Jul 2007; doi:10.1136/hrt.2007.118950.

Relation of Plaque Size to necrotic core in the Three Major Coronary Arteries in Patients with Acute Coronary Syndrome as Determined by Intravascular Ultrasonic Imaging Radiofrequency

Clinical Study

Results

- The NC in plaque increase in patients with ACS.
- The size of the NC is critically important concerning the instability of a plaque. Those plaques that rupture are significantly more obstructive and contain larger NC, macrophage infiltration, calcium, fewer smooth muscle cells and more positive remodeling than non ruptured thin cap fibro atheromas.

Conclusions

- Patients with ACS has a significantly larger percent mean NC compared with stable patients. Therefore the relation between plaque CSA and the NC might differ in patients with SAP.

García-García HM, Goedhart D, Serruys PW. Relation of Plaque Size to Necrotic Core in the Three Major Coronary Arteries in Patients With Acute Coronary Syndromes as Determined by Intravascular Ultrasound Imaging Radiofrequency. Am J Cardiol 2007;99:790-792.

Coronary plaque composition of culprit/target lesions according to the clinical presentation: a virtual histology intravascular ultrasound analysis

Clinical Study

Methodology

- To evaluate the plaque composition by VH IVUS according to the clinical presentation (ACS and SAP) and to compare the results with previously published data.
- Identify TCFA and FA in both populations and to look at positive remodeling ($> 1.05\%$ of reference).

Results

- Clinical characteristics and GS data are in line with previously published data = increased pos remodeling and presence of thrombus in ACS compared with SAP
- Plaque composition obtained by VH (= less NC and more FI in ACS vs SAP) is in contradiction with previously published histopathologic data

Conclusion

- Possible reasons: thrombus, analysis of culprit lesion (*vs. non culprit in previous publications...*)

Surmely JF, Nasu K, Fujita H, Terashima M, Masubara T, Tsuchikane E, Ehara M, Kinoshita Y, Zheng QX, Tanaka H, Katoh O, Suzuki T. Coronary plaque composition of culprit / target lesions according to the clinical presentation: A virtual histology intravascular ultrasound analysis. *Eur.Heart J* 2006, 27:2939-2944.

VH Registry Results *In Vivo* VH IVUS Correlates of Risk Factors for Sudden Coronary Death in Men

Clinical Study

Methodology

- Histopathological data show that cigarette smoking and an increased total cholesterol to high-density lipoprotein ratio ($TC/HDL > 5$) are associated to sudden coronary death (SCD) in men.
- It was hypothesized a relationship between virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS) findings and risk factors associated to sudden coronary death
- Assessed volumetric VH-IVUS in a consecutive series of 473 male patients: fibrous (FI), fibrofatty (FF), dense calcium (DC) and necrotic core (NC) as well as a calculated NC/DC ratio.

Results

- Patients' age was 61 ± 11 years with 27% current smokers and 69% having a lipid disorder. Among VH-IVUS parameters, the NC/DC ratio was the only parameter related to both TC/HDL ratio ($r=0.18$, $p=0.0008$) and LDL-C levels ($r=0.17$, $p=0.002$). The NC/DC ratio also had a negative correlation with HDL-C levels ($r=0.11$, $p=0.03$) and was significantly higher for smokers (median: 1.98 [1.35-3.18]) vs. non-smokers (median: 1.70 [1.23-2.53], $p=0.006$).
- Sensitivity and specificity curve analysis determined that a NC/DC value > 3 was the threshold that best identified patients with a risk profile for sudden coronary death (smoking and/or $TC/HDL > 5$) (odds ratio 3.0, $p=0.0001$). Receiver operator curves showed the superiority of the NC/DC ratio (AUC: 0.64, $p < 0.0001$) over %DC (AUC: 0.58, $p=0.006$) or %DC (AUC: 0.51, $p=0.43$) as isolate parameters that identified male patients with a risk profile for SCD.

Conclusion

The ratio of necrotic core to calcification detected by VH-IVUS in diseased coronary segments is related to known risk factors for SCD and, thus, may be associated to a worse prognosis.

Misael, E., Mintz, G.S., Carlier, S. G., Gian, J., Shan, S., Castellanos, C., Kape, R., Biro, S., Fahy, M., Moses, J. W., Stone, G. W., Leon, M. "In vivo virtual histology intravascular ultrasound correlates of risk factors for sudden coronary death in men results from the prospective, multi-centre virtual histology intravascular ultrasound registry." *European Heart Journal*, doi10.1093/eurhear/ehn293.

Relationship between Necrotic Core and small embolic particles during stent implantation

Clinical Study

Methodology

• In vivo tissue characterization of atherosclerotic plaques was introduced by the Virtual Histology intravascular ultrasound (VH-IVUS) system. The study consisted of 44 patients who underwent elective coronary stenting. Plaque characteristics were identified with VH-IVUS, and small embolic particles liberated during stenting were detected as high-intensity transient signals (HITS) with a Doppler guidewire. Coronary flow velocity reserve (CFVR) was also measured before and after stenting.

Results

• Patients were divided into the tertiles according to the HITS counts: the lowest, HITS <5 (n = 16); the middle, 5 to 12 (n = 15); and the highest, >12 (n = 13). Dense calcium and necrotic core area identified with VH-IVUS were significantly larger in the highest tertile (lowest vs. middle vs. highest; dense calcium: 0.2 +/- 0.3 mm² vs. 0.3 +/- 0.6 mm² vs. 0.8 +/- 0.7 mm², p = 0.007; necrotic core: 0.5 +/- 0.4 mm² vs. 0.9 +/- 0.9 mm² vs. 1.8 +/- 1.0 mm², p < 0.001, respectively).

• Multivariate logistic regression analysis revealed only necrotic core area was an independent predictor of high HITS counts (odds ratio 4.41, p = 0.045). Furthermore, there was a significant negative correlation between the HITS count and CFVR after stenting (r = -0.35, p = 0.017).

Conclusion

• The necrotic core component identified with VH-IVUS is related to liberation of small embolic particles during coronary stenting, which results in the poorer recovery of CFVR.

Kawamoto, T., Okura, H., Koyama, Y., Toda, I., Taguchi, H., Tamita, K., Yamamoto, A., Yoshimura, Y., Neishi, Y., Toyota, E. and Yoshida, K. "The relationship between coronary plaque characteristics and small embolic particles during coronary stent implantation". *Journal of American College of Cardiology*. 50. 17 (2007):1635-40.

Treatment With Statin on Atheroma Regression Evaluated by Intravascular Ultrasound With Virtual Histology (TRUTH Study)

Clinical Study

Background

- To explore the relation between greyscale intravascular ultrasound (IVUS) plaque qualitative classification and IVUS radiofrequency data (RFD) analysis tissue types; (ii) to evaluate if plaque composition as assessed by RFD analysis can be predicted by visual assessment of greyscale IVUS images.

Method

- In 120 IVUS-RFD cross-sections, a sector of the plaque with homogenous tissue composition (e.g., fibrous, fibrofatty, necrotic core, and dense calcium) was selected. Two experienced observers analyzed twice the corresponding greyscale IVUS images to: (1) classify the selected sectors according to greyscale IVUS plaque type classification and (2) predict the tissue type expected in the sector by RFD analysis. Results

Result

- In the greyscale IVUS plaque type classification, the observers agreed in 90/120 sectors (kappa = 0.64). Calcified, soft and mixed plaques by greyscale IVUS classification were mainly composed of dense calcium, fibrofatty, and necrotic core, respectively, in the RFD analysis. The plaques classified in greyscale IVUS as fibrous were actually fibrous tissue by IVUS RFD in only 30% of the cases. Overall, high interobserver variability in the prediction of RFD results by visual assessment of greyscale IVUS images (kappa = 0.23 for observer 1 and 0.55 for observer 2) was found. Sensitivities for detection of calcified tissue and NC by greyscale IVUS visual assessment were 88% and 58%, respectively.

Conclusion

- High interobserver variability in the prediction of tissue type by visual assessment of greyscale IVUS images was observed. This underlines the need of quantitative methods for the analysis of the ultrasound characteristics of coronary plaque components.

Nozue T., Yamamoto S., Shinichi T., "Treatment With Statin on Atheroma Regression Evaluated by Intravascular Ultrasound With Virtual Histology (TRUTH Study)". Kanagawa PTCA Conference Study Group 2008

Impact of Gender and Age on In Vivo Virtual Histology Imaging Plaque Characterization

(from the global Virtual Histology Intravascular Ultrasound (VH-IVUS) Registry)

VH IVUS Clinical Studies - Coronary

- Methodology
 - (VH-IVUS) analyses were performed in the first 990 patients enrolled in the 3,000+ patient global VH-IVUS Registry to assess the impact of gender and age on in vivo VH-IVUS plaque characterization.
- Results
 - The 990 patients were divided into 3 age group terciles (<58, 58 to 68, and >68 years) and again divided according to gender.
- Conclusion
 - (1) both women and men had an increase in plaque with increasing age; (2) at any age, men had more plaque than women;
 - (3) percentages of dense calcium and necrotic core increased with increasing patient age in both men and women; and (4) gender differences were lowest in the oldest tercile (>68 years).

Gian J, Maehara A, Mintz GS, Margolis MP, Lerman A, Rogers J, Banai S, Kazzina S, Castellanos C, Dani L, Fahy M, Stone GW. Impact of Gender and Age on In Vivo Virtual Histology Imaging Plaque Characterization (from the global Virtual Histology Ultrasound (VH-IVUS) Registry). *The American journal of cardiology* 103(9):1210-4, 2009

Plaque components at coronary sites with focal spasm in patients with variant angina: Virtual histology-intravascular ultrasound analysis

VH IVUS Clinical Studies - Coronary

- Methodology
 - The study compared the plaque components at coronary sites with focal spasm after ergonovine provocation test in 30 variant angina (VA) patients with those at culprit coronary sites in 32 unstable angina (UA) patients using virtual histology-intravascular ultrasound (VH-IVUS).
 - VH-IVUS classified and color-coded tissue into four major components: fibrotic; fibro-fatty; dense calcium (DC); and necrotic core (NC). Thin-cap fibroatheroma (TCFA) was defined as a NC \geq 10% of plaque area in at least 3 consecutive frames without overlying fibrous tissue in the presence of \geq 40% plaque burden.
- Results
 - The lesion site plaque burden was significantly smaller (44.5 \pm 10.8% vs. 70.5 \pm 13.1%, $p < 0.001$), the plaque volume was significantly smaller (135 \pm 118 mm³ vs. 223 \pm 160 mm³, $p = 0.020$), the remodeling index was significantly lower (0.90 \pm 0.14 vs. 0.97 \pm 0.23, $p = 0.023$), and more plaque was hypoechoic with less calcium (87% vs. 56% and 0% vs. 19%, respectively, $p = 0.033$) in VA patients compared with UA patients.
 - The % NC and DC areas were significantly smaller at the minimum lumen site within spasm/culprit lesion (12.9 \pm 12.9% vs. 22.3 \pm 11.7%, $p = 0.004$, and 6.5 \pm 8.0% vs. 12.8 \pm 10.8%, $p = 0.011$, respectively), and the % NC and DC volumes were significantly smaller in VA patients compared with UA patients (12.2 \pm 10.3% vs. 17.7 \pm 8.1%, $p = 0.025$, and 6.4 \pm 6.0% vs. 11.8 \pm 8.5%, $p = 0.007$, respectively). The TCFA within lesion segments was less frequently observed in VA patients compared with UA patients (13% vs. 53%, $p = 0.001$).
- Conclusions
 - VA patients have less plaque, more negative remodeling behavior, more hypoechoic plaque with less calcification, and less NC- and DC-containing lesions and less TCFA lesions compared with UA patients.

Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ma EH, Ko JS, Lee MG, Park KH, Sim DS, Yoon NS, Youn HJ, Kim KH, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC. Plaque Components at coronary sites with focal spasm in patients with variant angina: Virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *International Journal of Cardiology*. 2009.

Type 2 diabetes is associated with more advanced coronary atherosclerosis on multislice computed tomography and virtual histology intravascular ultrasound

VH IVUS Clinical Studies - Coronary

- Methodology
 - In total, 60 patients (19 with diabetes) underwent 64-slice MSCT, followed by conventional coronary angiography with intravascular ultrasound (IVUS). Non-invasively, the extent of coronary atherosclerosis and 3 plaque types (non-calcified, calcified, mixed) were visually evaluated on MSCT. Invasively, plaque burden was assessed on gray-scale IVUS.
 - Plaque composition was evaluated on virtual histology intravascular ultrasound (VH IVUS).
- Results
 - Concerning geometrical plaque data, diabetic patients showed more plaques on MSCT (7.1 +/- 3.2 vs 4.9 +/- 3.2 in non-diabetic patients, P = .01). On gray-scale IVUS, diabetes was associated with a larger plaque burden (48.7 +/- 10.7% vs 40.0 +/- 12.1%, P = .003). Concerning plaque composition, diabetes was associated with more calcified plaques on MSCT (52% vs 24%).
 - Relatively more fibrocalcific plaques in diabetic patients (29% versus 9%) were observed on VH IVUS. Moreover, these plaques contained more necrotic core (10.8 +/- 5.9% vs 8.6 +/- 5.2%, P = .01).
- Conclusion
 - A higher plaque extent and more calcified lesions were observed in diabetic patients on MSCT. The findings were confirmed on gray-scale and VH IVUS. Thus, MSCT may potentially be used to explore patterns of coronary atherosclerosis in diabetic patients.

Pundziute G, Schuij JD, Jukema JW, van Werkhoven JM, Nuicifora G, DeCramer I, Sarno G, Vanheerloo PK, Reiber JH, Wijns W, Bax JJ. Type 2 diabetes is associated with more advanced coronary atherosclerosis on multislice computed tomography and virtual histology intravascular ultrasound. *J Nucl Cardiol*. 2009 May-Jun;16(3):376-83. Epub 2009 May 13.

Plaque Characteristics of the Coronary Segment Proximal to the Culprit Lesion in Stable and Unstable Patients

VH IVUS Clinical Studies - Coronary

- Methodology
 - Identifying vulnerable plaque is important for preventing an acute coronary event.
 - The present study examined the relationship between the clinical presentation of coronary artery disease and the plaque characteristics of nonculprit segment assessed by virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS).
 - In the study we performed VH-IVUS analysis on nonculprit segments with < 50% diameter stenosis in 91 patients (48 acute coronary syndrome [ACS] patients, 43 stable angina [SA] patients)..
- Results
 - ACS patients showed significantly higher ratio of dense calcium (7.9% +/- 1.0% versus 5.0% +/- 0.9%, p = 0.03) and necrotic core plaque (13.7% +/- 1.1% versus 8.6% +/- 1.1%, p = 0.001) compared with SA patients. VH-IVUS-derived thin-cap fibroatheroma (VH-TCFA) was more frequently observed in ACS patients compared with SA patients (64.6% versus 35.7%, p = 0.006). Among ACS patients, plasma high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels were significantly higher in patients with VH-TCFA than in patients without VH-TCFA (7.9 +/- 2.6 mg/l versus 1.6 +/- 0.3 mg/l, p = 0.004).
- Conclusions
 - ACS patients presented higher prevalence of VH-TCFA in nonculprit segment.
 - Presence of VH-TCFA was associated with an increased level of plasma hs-CRP in ACS patients.

Nakamura T, Kubo H, Eunayama H, Sugawara Y, Aki J, Momomura SI. Plaque Characteristics of the Coronary Segment Proximal to the Culprit Lesion in Stable and Unstable Patients. *Clin Cardiol* 2009 May 19.

Impact of plaque characteristics analyzed by intravascular ultrasound on long-term clinical outcomes

VH IVUS Clinical Studies - Coronary

- Methodology
 - Limited data are available on long-term outcomes for vulnerable plaque analyzed by intravascular ultrasound (IVUS). The aim of this study was to investigate long-term clinical outcomes in 183 patients (79 with stable angina pectoris and 104 with acute coronary syndromes) who underwent preintervention 3-vessel IVUS and single-vessel stent implantation.
- Results
 - Vulnerable plaques were arbitrarily defined as plaques with rupture, lipid core, dissection, or thrombus. The mean follow-up period was 50 +/- 20 months. Critical events developed in 12 patients (7%; 6 acute coronary syndromes, 6 deaths).
 - The critical event-free rate was not different according to the presence of vulnerable plaques in the target lesion (95% vs 95%, $p = 0.86$). However, in the nontarget vessels, the long-term critical event-free rate was significantly lower in patients with vulnerable plaques (88% vs. 96%, $p = 0.04$).
 - On multivariate Cox regression analysis, the multiplicity of vulnerable plaques in the nontarget vessels (hazard ratio 2.2, 95% confidence interval 1.4 to 3.4, $p = 0.001$) was the only independent predictor of long-term critical events.
 - Acute coronary syndromes (odds ratio 5.4, 95% confidence interval 2.1 to 14.3, $p = 0.001$) and diabetes mellitus (odds ratio 5.2, 95% confidence interval 1.9 to 13.8, $p = 0.001$) were significantly associated with the multiplicity of vulnerable plaques.
- Conclusions
 - In conclusion, the multiplicity of vulnerable plaques in nontarget vessels was the most important predictor of future critical cardiac events in this 3-vessel IVUS study.

Kim SH, Hong MK, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Impact of plaque characteristics analyzed by intravascular ultrasound on long term clinical outcomes. Am J Cardiol. 2009 May 1;103(9):1221-6. Epub 2009 Mar 4.

Intravascular ultrasound measures of coronary atherosclerosis are associated with the Framingham risk score: an analysis from a global IVUS Registry

VH IVUS Clinical Studies - Coronary

- Methodology
 - To determine if an association exists between VH IVUS measures of coronary atherosclerosis and the Framingham risk score in a prospective, multinational registry.
 - Patients enrolled from 2004-2006 at 37 multinational centers in a prospective Registry.
- Results
 - A Framingham risk score (FRS) was calculated for each subject then stratified into exclusive estimates (<10%, 10-19% or $\geq 20\%$) for future coronary heart disease event risk over 10 years.
 - Among 531 patients, plaque volume of the most diseased 10mm segment increased with increasing FRS ($P=0.0006$, adjusted for multiple comparisons).
 - Patients with higher FRS estimates of CHD risk had a higher proportion of plaque classified as thin cap fibroatheroma compared with patients in the middle or lower risk score categories (21.4% vs. 15.2% and 11.3%, respectively. $P=0,008$, adjusted for multiple comparisons).
- Conclusions
 - Using data from the VH Registry, we describe an association between the Framingham risk score and the VH IVUS measures of atherosclerosis with the most diseased 10mm segment, namely plaque volume and proportion of thin cap fibroatheroma.

Marso SP, Frutkin AD, Mehta SK, House JA, McCrory JR, Klauss V, Lerman A, Leon MB, Nair A, Margolis P, Erbel R, Nasu K, Schiele F, Margolis J. Intravascular ultrasound measures of coronary atherosclerosis are associated with the Framingham risk score: an analysis from a global IVUS registry. EuroIntervention 2009;5:1-00.

Methodological considerations and approach to cross-technique comparison using in vivo coronary plaque characterization based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis: insights from the Integrated Biomarkers and Imaging Study (IBIS)

Systemic Therapy
Trial
IBIS

Methodology

- Used to obtain and analyze IVUS VH images and to cross correlate with other techniques (IVUS, angio, Palpography, MSCT)

Results

- Spectral analysis of the RF data has shown to provide detailed quantitative information on plaque composition and it has been validated in studies of explanted human coronary segments.
- Technology has the potential of characterizing the vessel wall composition thereby allowing us to follow the progression of the disease not only in a quantitative but also in a qualitative manner.

Conclusions

- Could be helpful in evaluating the effect of both conventional and future drug therapies. Manual calibration is a limitation and is replaced by blind deconvolution for standardized normalization.

Rodriguez-Granillo GA, et al. Methodological considerations and approach to cross-technique comparison using in-vivo Coronary plaque characterization based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis: insights from the Integrated Biomarkers and Imaging Study (IBIS). Intern J of Cardiovasc Interv. 2005;7:52-58.

Rationale and methods of the integrated biomarker and imaging study (IBIS): combining invasive and non-invasive imaging with biomarkers to detect subclinical atherosclerosis and assess coronary lesion biology

Systemic Therapy Trials
IBIS

Methods

- IBIS: prospective, single center (Rotterdam TC), non-randomized, observational study.
- To evaluate invasive (QCA, QCU, palpo, VH sub study) and non-invasive (MACT) techniques to characterize non-flow limiting coronary lesions. In addition: measure novel and classical biomarkers.

Results

- Study vessel = non-culprit/non-intervened vessel; ROI common 30mm in all imaging techniques
- Clinical FU at 3 and 6 months. Imaging at 6 months and at time of events

Conclusions

- VH sub study (1) volumetric correlation with QCU, (2) correlate the different plaque components with clinical presentation

Van Mieghem C, N. Bruining, J.A. Schaar, E. McFadden, H. Moller, F. Cademartiri, F. Mastik, J.M.R. Ligthart, G.A., Rodriguez-Granillo, M., Vaglimigli, G. Sianos, W.J. Van der Giesen, B. Backx, M.A.M. Morel, G.-A. Van Es, J.D.Sawyer, J. Kaplow, A. Zaleski, AFW., Van Der Steen, P., de Feyter, P.W. Serruys The International Journal of Cardiovascular Imaging (2005) 21:425-441

VH IVUS as compared with Gray scale IVUS provides better plaque morphology analysis in Heart Transplant Patients

Heart Transplant

Methods

•The survival of heart transplant patients is limited by cardiac allograft vasculopathy (CAV). Intravascular ultrasound (IVUS) and VH IVUS plaque composition analysis provide further information about the process of coronary atherosclerosis. In this study we aimed to assess the time-dependent differences in disease progression in patients with CAV. Fifty-six patients were divided into three groups according to time interval after transplantation (Group I: 1 to 3 months, 18 patients; Group II, 1 to 5 years, 20 patients; Group III: 5 to 15 years, 18 patients).

Results

•VH IVUS revealed time-dependent increases in all plaque components. The increase was shown for fibrotic, fibrofatty and necrotic tissue between Groups I and II. Dense calcium area increased uniformly in all groups. VH IVUS plaque type analysis revealed predominantly fibrotic plaques in all groups with a decrease of frequency over time. Fibrolipidic and fibrotic-calcific plaques increased uniformly. High-risk lesions, such as thick-cap fibroatheromas (FA's), increased in Groups I and II and decreased in Group III. Thin-cap FA's were detected only in Group III.

Conclusions

•VH IVUS, as compared with gray-scale IVUS, provides better detailed information about the development of CAV by plaque morphology and composition analysis in different stages after heart transplantation. VH IVUS analysis in these patients may improve the stratification of heart transplant recipients.

König A., Kilian E., Sohn HY, Rieber J., Schiele TM, Siebert U., Gothe RM, Reichart B., Klaus V. "Assessment and characterization of time-related differences in plaque composition by intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis in heart transplant recipients." *Journal of Heart Lung Transplant*, 3:27(2008):302-9.

Virtual Histology Intravascular Ultrasound Assessment of Cardiac Allograft Vasculopathy from 1-20 Years After Heart Transplant

Heart Transplant

Methodology

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is the main cause of graft loss and death in heart transplant (HTx) recipients surviving >1 year. There is a dual etiology for coronary disease in HTx: classic atherosclerosis and an immunologically mediated disease. Intravascular ultrasound (IVUS) is highly sensitive for CAV detection; however, gray-scale IVUS is of limited value for identification of specific plaque components. We sought to characterize graft coronary artery disease by means of IVUS-virtual histology (IVUS-VH) at different time-points of follow-up and to correlate plaque composition with clinical factors.

- 67 patients, who were 7.6 +/- 5.7 years post-HTx. IVUS gray-scale evaluation was performed on all patients. IVUS-VH analysis was done in those patients showing intimal thickening >0.5 mm at the three more significant lesions (three cross-sections for each) of the left anterior descending artery.

Results

IVUS-VH analysis was obtained done on 58 patients (86.5%). We found a significant correlation between time of HTx and IVUS gray-scale parameters (plaque area and plaque burden), with both increasing over time. We also found a significant correlation between time and IVUS-VH-derived plaque components, necrotic core and calcium, which increased with time, and fibrous and fibrofatty components, both decreased at follow-up. IVUS-VH results were also related to donor age and cardiovascular risk factors.

Conclusions

We observed a time-related change in IVUS-VH-derived plaque composition. Necrotic core and calcium, typical atheromatous components, become more prevalent with time after HTx, especially when influenced by cardiovascular risk factors. The presence of a necrotic core in the early stages was linked to older donor age.

Hernandez JM, Vasquez de Prada J, Burgos V, Laso FS, Valls MF, et al. Virtual Histology Intravascular Ultrasound Assessment of Cardiac Allograft Vasculopathy from 1-20 Years After Heart Transplant. *J. Heart Lung Transplant* 2009; 28:156-62.

Virtual Histology and Color Flow Intravascular Ultrasound in Peripheral Interventions

Peripheral

Background

- The quality and interpretation of intravascular ultrasound (IVUS) imaging has been revolutionized in recent years by two new and major advances: virtual histology and color flow IVUS.
- Virtual histology intravascular ultrasound (VHIVUS) is a catheter-based technology where IVUS is generated from the transducer on the catheter tip and the reflected signals from the artery wall produce a color-coded map of the arterial disease. Different histological constituents of the plaque produce different reflected signals and these are assigned different colors (dark green, fibrous; yellow/green, fibrofatty; white, calcified; red, necrotic lipid core plaque).
- This color-coded map assists the interventionalist in understanding more fully how the lesion will behave at the moment of treatment, whether it will resist complete stent deployment or be liable to embolization. Originally introduced for coronary interventions,
- VHIVUS is now being applied to peripheral situations. Because it provides a detailed and close-proximity view of plaque, its potential to improve the safety and efficacy of carotid endoluminal repair is stimulating substantial interest. Similarly, color flow IVUS provides greater understanding for the operator of blood flow, and the interface between the vessel wall and the blood stream, lumen size, and success of treatment.

Conclusion

- Color flow IVUS does not use the Doppler effect, but creates real-time images that resemble color flow Doppler ultrasound. These two technological advances in IVUS have greatly improved the ability of the endovascular specialist to understand the arterial disease they are treating and to assess the completion of treatment.

Diethrich E., Irshad K., Reid D., Et al, "Virtual Histology and Color Flow Intravascular Ultrasound in Peripheral Interventions"; Seminars in Vascular Surgery Vol 19, issue 3, p. 155-162 September 2006. DOI:10. 1053/j. semvascsurg.20006.06.001

Virtual Histology Intravascular Ultrasound in Carotid Interventions

Peripheral

Methodology

- VH IVUS produces a color-coded map of the different histological components of arterial plaque.
- Potential to predict how the plaque is likely to behave at the moment of intra luminal treatment.
- IVUS is used in carotid intra luminal repairs as a surgical tool to ensure that the new channel provides a sufficient blood supply to the brain.

Results

- VH IVUS assists endovascular repair by assessing the severity of disease and then the completeness of treatment.

Conclusions

- While VH IVUS continues to be validated in all peripheral situations its role in carotid endo luminal repair is the most likely to have widespread clinical application.

Irshad K, Miller S, Veiu R, Reid A, Diethrich E, Reid DB. J. Endovasc. Ther 2007;14:198-207.

Editorial

Virtual Histology and the hunt for the Vulnerable Plaque

Editorials

- Three different types of histopathology entities have been described in coronaries from victims of sudden death:
 - plaque rupture
 - plaque erosion
 - calcified nodule
- VH IVUS improves the tissue characterization. The technology differentiated four tissue components and has been found acceptable reproducibility.
- There a few VH published and conflicting results were found regarding the amount of NC in non-culprit lesions of ACS and SAP.
- Limitations of VH: no classification for thrombus, Ca and NC are partially combined (necrotic calcification), TCFA cannot be identified based on the thin cap (resolution).
- The present data is not very supportive of the idea that the classic VP is the dominant culprit around even in ACS patients.
- It is probably justified to conclude that only fibrous plaque can be considered as stable.
- The ongoing PROSPECT study will provide important information on the clinical significance of VH analysis.

K.I.Saunamaki. Virtual Histology and the hunt for the vulnerable plaque. Eur.Heart J.2006; Editorial

Editorial

IVUS VH: a predictor for Plaque Morphology?

Editorials

- Imaging modalities that identify plaques vulnerable to rupture offer the possibility of preventing the most common substrate of coronary thrombosis.
- Key Points
 - Major predictors for plaque progression are multivessel disease, prior PCI, age <65.
 - 17% of MI patients undergo PCI in a non culprit lesion within 1 year → prophylactic intervention?
 - Vulnerable plaques are more frequent in AMI and ACS patients and are primarily located in the prox LAD, prox/mid RCA
 - PR is associated with larger BMX (per referred paper); correlations with PR were also found with BMI and smoking as well as there are relations between BMI and necrotic core area (authors)
- IVUS VH and other imaging technologies (CT, MR, OCT)
 - The presence of Ca⁺ depends on the age of the patient.
 - Distinguishing Ca⁺ from Necrotic core can be a challenge for IVUS VH.
- Ongoing comparisons of IVUS VH data ex vivo and with autopsy material will provide corroborative evidence of validity of imaging and ultimately, information allowing for more specific intervention tailored to the heterogeneous nature of coronary atherosclerosis.

Burke, A., Joner, M., Virmani, R. Editorial. "IVUS-VH: a predictor of plaque morphology?" *European Heart Journal* 27 (2006) 1889-1889.

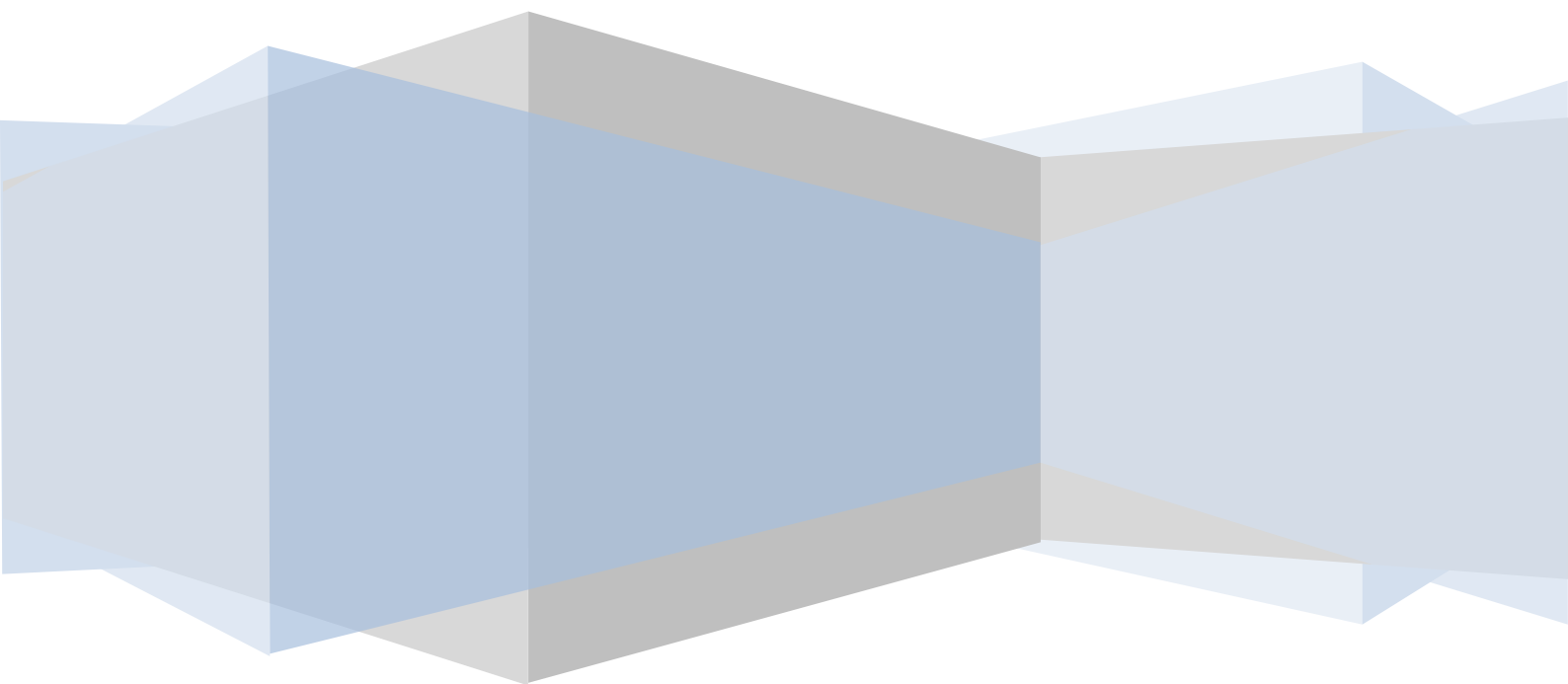
Editorial
**Virtual Histology Ultrasound Assessing the Risk of Cardiac
Allograft Vasculopathy**

Editorials

- Heart transplantation offers a means to improve longevity and quality of life in patients with end stage heart failure. Although survival following cardiac transplantation improved significantly following the advent of calcineurin inhibitors, the development of vascular disease within the arterial system of the grafted heart, known as cardiac allograft vasculopathy, is a major cause of morbidity and mortality.
- Any modality that can increase our awareness of patients at high risk for developing progressive graft vasculopathy would be a welcome addition to the available tools for monitoring patients after cardiac transplantation.
- These data may contribute importantly to our understanding of the pathophysiology underlying this progressive vasculopathy in cardiac transplant recipients. Moreover, with these data in hand, it may then be feasible to draw more definitive conclusions about the ability of this new technology to predict patients at risk of developing cardiac allograft vasculopathy.

Patten RD. Virtual Histology Ultrasound Assessing the Risk of Cardiac Allograft Vasculopathy. JACC Vol. 53, No. 15, 2009.

BIBLIOGRAFÍA.



- ¹ E. Carrascal. *Histología*. 1991.II:16.
- ² Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
- ³ Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290(7):932-40.
- ⁴ Hansson G, Stemme V, Yokota T. Cytokines and the cardiovascular system in: *Cytokines*. Remick DG, Friedland JS eds Marcel Decker me 1997,pp 507-518.
- ⁵ Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994;8:504-12.
- ⁶ Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, Boren J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002; 417:750-754.
- ⁷ Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*. 1986; 6: 131-138.
- ⁸ Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda Conference: Task force #2—What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1874-1886.
- ⁹ Arbustini E, Morbini P, D'Armini AM, Repetto A, Minzioni G, Piovella F, Viganò M, Tavazzi L. Plaque composition in plexogenic and thromboembolic pulmonary hypertension: the critical role of thrombotic material in pultaceous nodule formation. *Heart* 2002;88(2): 177-82.
- ¹⁰ Yeagle PL. Cholesterol and the cell membrane. *Biochim Biophys Acta*. 1985; 822: 267-287.
- ¹¹ Koter M, Broncel M, Chojnowska-Jeziorska J, Klikczynska K, Franiak I. The effect of atorvastatin on erythrocyte membranes and serum lipids in patients with type-2 hypercholesterolemia. *Fur J Clin Pharmacol*. 2002; 58: 501-506.
- ¹² Kolodgie FD, Gold HK, Burke AF, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2316-2325.
- ¹³ Jeziorska M, Woolley DE. Local neovascularization and cellular composition within vulnerable regions of atherosclerotic plaques of human carotid arteries. *J Pathol*. 1999; 188:189-196.
- ¹⁴ Kockx MM, Cromheeke KM, Knaapen MW, Bosmans JM, De Meyer GR, Herman AG, Bult H. Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2003; 23:440-446.
- ¹⁵ Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cat-homas G, Krapf R, Biedermann BC. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 110: 2843-2850.
- ¹⁶ Vancov V. Structural basis of the microcirculation in the wall of arterial vessels. *Bibi Anat*. 1973; 11:383-388.
- ¹⁷ Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, McKenna C, Holmes DR Jr, Schwartz RS, Lerman A. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. 1998;101:1551-1556.

-
- ¹⁸ Heistad DD, Armstrong ML. Blood flow through vasa vasorum of coronary arteries in atherosclerotic monkeys. *Arteriosclerosis*. 1986; 6: 326-331
- ¹⁹ Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, Wrenn SP, Narula J. Angiogenesis as a Source of Intraplaque Hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2005;25:2054
- ²⁰ Galili O, Sattler KL, Herrmann J, Woodrum J, Oison M, Lerman LO, Lerman A. Experimental hypercholesterolemia differentially affects adventitial vasa vasorum and vessel structure of the left internal thoracic and coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(4):767-72
- ²¹ Fyfe AI, Qiao JH, Lusis AJ. Immune-deficient mice develop typical atherosclerotic fatty streaks when fed an atherogenic diet. *J Clin Invest*. 1994; 94:2516-2520.
- ²² Daugherty A, Pure E, Delfel-Butteiger D, et al. The effects of total lymphocyte deficiency on the extent of atherosclerosis in apolipoprotein E^{-/-} mice. *J Clin Invest*. 1997; 100:1575-1580.
- ²³ Dansky HM, Charlton SA, Harper MM, et al. T and B lymphocytes play a minor role in atherosclerotic plaque formation in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:4624-4646.
- ²⁴ Hansson GK, Holm J, Holm S, et al. T lymphocytes inhibit the vascular response to injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88:10530-10534.
- ²⁵ Emeson EE, Shen ML. Accelerated atherosclerosis in hyperlipidemic C57BL/6 mice treated with cyclosporin-A. *Am J Pathol*. 1993; 142: 1906-1915.
- ²⁶ Roselaar SE, Schonfeld G, Daugherty A. Enhanced development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by suppression of cell-mediated immunity. *J Clin Invest* 1995; 96:1389-1394.
- ²⁷ Drew AF, Tipping PG. Cyclosporin D treatment reduces early atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 1995; 116:181-189.
- ²⁸ Zhou X, Nicoletti A, Elhage R/ et al. Transfer of CD4⁺ T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation*. 2000;102:2919-2922.
- ²⁹ Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signaling. *Nature*. 1998; 394: 200-203.
- ³⁰ Nicoletti A, Kaveri S, Caligiuri G, et al. Immuno-globulin treatment reduces atherosclerosis in apo E knockout mice. *J Clin Invest*. 1998; 102: 910-918.
- ³¹ Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002; 91: 281-291.
- ³² Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A, Witztum JL. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med*. 2002; 8:1218-1226.
- ³³ Palinski W, Witztum JL. Immune responses to oxidative neopeptides on LDL and phospholipids modulate the development of atherosclerosis. *J Intern Med*. 2000;247:371-380.
- ³⁴ Horkko S, Binder CJ, Shaw PX, Chang M-K, Silverman G, Palinski W, Witztum JL. Immunological responses to oxidized LDL. *Free Radic Biol Med*. 2000;28:1771-1779.
- ³⁵ Keamey JF. Immune recognition of OxLDL in atherosclerosis *J Clin Invest* 2000;105(12):1683-1685.
- ³⁶ Brown MS, Goldstein JL. Atherosclerosis. Scavenging for receptors. *Nature*. 1990; 343: 508-509.

- ³⁷ Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest.* 2001; 108: 785-791.
- ³⁸ Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan ZQ. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation.* 2002; 105:1158-1161.
- ³⁹ Miller YI, Viriyakosol S, Binder CJ, Feramisco JR, Kirkland TN, Witztum JL. Minimally modified LDL binds to CD14, induces macrophage spreading via TLR4/MD-2, and inhibits phagocytosis of apoptotic cells. *J Biol Chem.* 2003; 278:1561-1568.
- ⁴⁰ Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized LDL. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 3893-3897.
- ⁴¹ Yla-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, Picard S, Steinberg D, Witztum JL. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epi-topes of oxidized LDL. *Arterioscl Thromb.* 1994; 14: 32-40.
- ⁴² Constant SL, Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches. *Annu Rev Immunol.* 1997; 15: 297-322.
- ⁴³ Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 1999; 145: 33-43.
- ⁴⁴ Palinski W, Miller E, Witztum JL. Immunization of low density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 821-825.
- ⁴⁵ Nilsson J, Calara F, Regnstrom J, Hultgardh-Nilsson A, Ameli S, Cercek B, Shah P. Immunization with homologous oxidized low density lipoprotein reduces neointimal formation after balloon in hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1886-1891.
- ⁴⁶ Zhou X, Caligiuri G, Hamsten A, Lefvert AK, Hansson GK. LDL immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 2001; 21:108-114.
- ⁴⁷ Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest.* 2002; 109: 745-753.
- ⁴⁸ Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657-71.
- ⁴⁹ Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol.* 2001 Sep-Oct;10(5):211-8.
- ⁵⁰ Tavora F, Cresswell N, Li L, Ripple M, Fowler D, Burke A. Sudden coronary death caused by pathologic intimal thickening without atheromatous plaque formation. *Cardiovasc Pathol.* 2009 Nov 11.
- ⁵¹ Ayala TH, Schulman SP. Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol Clin.* 2006 Feb;24(1):19-35.
- ⁵² *Naghavi M.* On behalf of the Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patients. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003;108:1664-72.
- ⁵³ *Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al.* High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation.* 2001;103:2705-10.

- ⁵⁴ *Naghavi M.* On behalf of the Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patients. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation.* 2003;108:1772-8.
- ⁵⁵ *Katz SS, Shipley GG, Small DM.* Physical chemistry of the lipids of human atherosclerotic lesions. Demonstration of a lesion intermediate between fatty streaks and advanced plaques. *J Clin Invest.* 1976; 58: 200-211.
- ⁵⁶ *Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF.* Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 1997; 17:1337-1345.
- ⁵⁷ *Hansson GK, Jonasson L, Holm J, Clowes MK, Clowes A.* Gamma interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and its expression in vivo and in vitro. *Circ Res* 1988;63:712-9.
- ⁵⁸ *Libby P.* Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
- ⁵⁹ *Joan Llevadot González.* Síndromes Coronarios Agudos. 2004. 67.
- ⁶⁰ *Loscaizo J.* The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* 1992;86[Suppl]:m-95ceIII-99.
- ⁶¹ *Rokitansky CV.* A manual of Pathologic Anatomy. London, The Sydenham Society, 1852, pp 265-275.
- ⁶² *Haust MD, Wyllie JC, More RH.* Atherogenesis and plasma constituents: I. Demonstration of fibrin in the white plaque by fluorescent antibody technique. *Am J Pathol* 1964;44:255-67.
- ⁶³ *Emeis J, Kooistra T.* Interleukin-1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of t-PA in vivo and in cultured endothelial cells. *J Exp Med* 1986;163:1860-66.
- ⁶⁴ *Halt PH, Burgess DR, Vitti GF, Hamilton JA.* Interleukin-4 stimulates human monocytes to produce tissue-type plasminogen activator. *Blood* 1989;74:1282-85.
- ⁶⁵ *Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA, Jr.* Interleukin-1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med.* 1984;160: 618-623.
- ⁶⁶ *Napoleone E, Di Santo A, Bastone A, Peri G, Mantovani A, de Gaetano G, Donati MB, Lorenzet R.* Long pentraxin PTX3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: a novel link between vascular inflammation and clotting activation. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 2002; 22: 782-787.
- ⁶⁷ *Bevilacqua MP, Schleef R, Gimbrone MAJ, Loskutoff DJ.* Regulation of the fibrinolytic system of cultured human vascular endothelium by IL-1. *J Clin Invest.* 1986; 78: 587-591.
- ⁶⁸ *Lina Badimon et al.* Síndromes Coronarios Agudos. 1999;32-34.
- ⁶⁹ *V. Fuster et al.* Cardiopatía Isquémica. Cardona 1997. 9-10.
- ⁷⁰ *E. Asín Cardile et al.* Actualización en cardiopatía isquémica. 1999.30.
- ⁷¹ *John Chambers et al.* Ecocardiografía en la práctica clínica. 2001.10-11.
- ⁷² *José María Hernández.* Manual de Cardiología Intervencionista. 2005. 264.
- ⁷³ *Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG.* Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2200-6.

- ⁷⁴ Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK, Reiber JH, Schaliq MJ, Wijns W. Head-to-head comparison of coronary plaque evaluation between multislice computed tomography and intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008 Apr;1(2):176-82.
- ⁷⁵ Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun 20;47(12):2405-12.
- ⁷⁶ Little WC, Downes TR, Applegate RJ. The underlying coronary lesion in myocardial infarction: implications for coronary angiography.
- ⁷⁷ Saam T, Underhill HR, Chu B, Takaya N, Cai J, Polissar NL, Yuan C, Hatsukami TS. Prevalence of American Heart Association type VI carotid atherosclerotic lesions identified by magnetic resonance imaging for different levels of stenosis as measured by duplex ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Mar 11;51(10):1014-21
- ⁷⁸ Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–75.
- ⁷⁹ Schoenhagen P, Ziada K, et al. Extent and direction of arterial remodelling in stable versus unstable coronary syndrome: an intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2000;101:598-603.
- ⁸⁰ Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371-5.
- ⁸¹ José María Hernández. *Manual de cardiología intervencionista.* 2005;271.
- ⁸² Gary S Mintz, *Intracoronary Ultrasound.* 2005;80.
- ⁸³ Burke AP, Joner M, Virmani R. IVUS-VH: a predictor of plaque morphology? *Eur Heart J.* 2006 Aug;27(16):1889-90
- ⁸⁴ Tanaka K. A Virtual Histology IVUS Analysis from the PROSPECT Study. TCT Meeting 2006.
- ⁸⁵ Consuegra L, Cascón JD, Cano P, Martínez M, Mármol R, Lopez-Candel J, Villegas M, Picó F. Relación entre los componentes de la placa de ateroma por histología virtual (Volcano®) y la expansión tras el implante de un stent coronario. *Rev. Esp. Cardiología* 2010. (por publicar)
- ⁸⁶ Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Fujita H, Surmely JF, Ehara M, Kinoshita Y, Tanaka N, Matsubara T, Asakura Y, Asakura K, Terashima M, Suzuki T. Plaque characterisation by Virtual Histology intravascular ultrasound analysis in patients with type 2 diabetes. *Heart.* 2008 Apr;94(4):429-33.
- ⁸⁷ Lindsey JB, House JA, Kennedy KF, Marso SP. Diabetes duration is associated with increased thin-cap fibroatheroma detected by intravascular ultrasound with virtual histology. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 Dec;2(6):543-8.
- ⁸⁸ Virmani R, Burke AP, Kolodgie F. Morphological characteristics of coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. *Can J Cardiol.* 2006 Feb;22 Suppl B:81B-84B.
- ⁸⁹ Li XM, Huang CX, Wang TS, Zhuang SW, Zhou H. Comparison of coronary plaque composition among patients with acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Chin Med J (Engl).* 2008 Mar 20;121(6):534-9.

- ⁹⁰ Missel, E., Mintz GS. Et al. Necrotic Núcleo and its Ratio to dense calcium are predictors of high-risk no ST elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2008 Mar 1;101(5):573-8.
- ⁹¹ Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13–C18
- ⁹² Beckman JA, Ganz J, Creager MA, Ganz P, Kinlay S. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb.Vasc Biol* 2001;21:1618–1622.
- ⁹³ Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Shimada K, Shimada Y, Fukuda D, Nakamura Y, Yamashita H, Yamagishi H, Takeuchi K, Naruko T, Haze K, Becker AE, Yoshikawa J, Ueda M. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110:3424–3429.
- ⁹⁴ Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Takebayashi H, Yasuda T, Costa RA, Moussa I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Kreps EM, Collins M, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Intravascular ultrasound study of patterns of calcium in ruptured coronary plaques. *Am J Cardiol* 2005;96:352–357.
- ⁹⁵ Escobedo LG, Caspersen CJ. Risk factors for sudden coronary death in the United States. *Epidemiology* 1997;8:175–180.
- ⁹⁶ Hong, Myeong-Ki , Mintz, Gary S., Lee, Cheol Whan, Suh, Jon, Kim, Jeong-Hoon, Park, Duk-Woo, Lee, Seung-Whan Kim, Young-Hak, Cheong, Sang-Sig, Kim, Jae-Joong, Park, Seong-Wook, Park, Seung-Jung. "Comparison of Virtual Histology to Intravascular Ultrasound of Culprit Coronary Lesions in Acute Coronary Syndrome and Target Coronary Lesions in Stable Angina Pectoris". *American Journal of Cardiology* (2007);100(6): 953-959.
- ⁹⁷ Pavan Cheruvu, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 4;50(10):940-9.
- ⁹⁸ Smits PC, Pasterkamp G, Quarles van Ufford MA, Eefting FD, Stella PR, de Jaegere PP, Borst C. Coronary artery disease: arterial remodelling and clinical presentation. *Heart*. 1999 Oct;82(4):461-4.
- ⁹⁹ Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000 Feb 15;101(6):598-603.
- ¹⁰⁰ Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, Setsuda M, Nakajima K, Tamada H, Suzuki H, Ohnishi T, Kakuta Y, Nakano T, Yeung AC. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):63-9.
- ¹⁰¹ Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJ, Becker AE, Hillen B. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):655-62.
- ¹⁰² Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002 Feb 26;105(8):939-43.
- ¹⁰³ Raffel OC, Merchant FM, Tearney GJ, Chia S, Gauthier DD, Pomerantsev E, Mizuno K, Bouma BE, Jang IK. In vivo association between positive coronary artery remodeling and coronary plaque characteristics assessed by intravascular optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2008 Jul;29(14):1721-8. Epub 2008 Jun 24
- ¹⁰⁴ Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Wijns W, Colombo A, Böse D, Erbel R, de Ribamar Costa J Jr, Kimura M, Sano K, Costa RA, Lui J, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling. *Am J Cardiol*. 2005 Dec 1;96(11):1476-83. Epub 2005 Oct 12.

-
- ¹⁰⁵ Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CA, McFadden E, de Jaegere PP, de Feyter P. Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart*. 2006 Mar;92(3):388-91. Epub 2005 Jun 17.
- ¹⁰⁶ Lindsey JB, House JA, Kennedy KF, Marso SP. Diabetes duration is associated with increased thin-cap fibroatheroma detected by intravascular ultrasound with virtual histology. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009 Dec;2(6):543-8.
- ¹⁰⁷ Rodriguez-Granillo GA, García-García HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, Serruys PW. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):2038-42.
- ¹⁰⁸ Pavan Cheruvu, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 4;50(10):940-9.
- ¹⁰⁹ Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1701-9.
- ¹¹⁰ Rdzanek A, Kochman J, Pietrasik A, Wilczyńska J, Rancic M, Opolski G. The prevalence of potentially unstable coronary lesions in patients with coronary artery disease--virtual histology study. *Kardiol Pol*. 2008 Mar;66(3):244-50.
- ¹¹¹ Rodriguez-Granillo GA, García-García HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, Serruys PW. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):2038-42.
- ¹¹² Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 May;20(5):1262-75.
- ¹¹³ Rodriguez-Granillo GA, García-García HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, Serruys PW. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):2038-42.
- ¹¹⁴ Surmely JF, Nasu K, Fujita H, Terashima M, Matsubara T, Tsuchikane E, Ehara M, Kinoshita Y, Zheng QX, Tanaka N, Katoh O. Coronary plaque composition of culprit/target lesions according to the clinical presentation: a virtual histology intravascular ultrasound analysis. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(24):2939-44. Epub 2006 Oct 13.
- ¹¹⁵ Lindsey JB, House JA, Kennedy KF, Marso SP. Diabetes duration is associated with increased thin-cap fibroatheroma detected by intravascular ultrasound with virtual histology. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009 Dec;2(6):543-8.
- ¹¹⁶ de Ribamar Costa J Jr, Mintz GS, Carlier SG, Fujii K, Sano K, Kimura M, Tanaka K, Costa RA, Lui J, Na Y, Castellanos C, Biro S, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Intravascular ultrasound assessment of drug-eluting stent expansion. *Am Heart J*. 2007 Feb;153(2):297-303.
- ¹¹⁷ Kim SW, Mintz G. Necrotic Núcleo Combined with Dense Calcium is Associated with Stent Under Expansion. *Transcatheter Technology Meeting 2006*.
- ¹¹⁸ Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, Detre KM, Wilensky RL. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005 Jan 18;111(2):143-9.

- ¹¹⁹ Sawada T, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Otake H, Matsumoto D, Tanino Y, Ogasawara D, Paredes OL, Yokoyama M. Relationship between high sensitive C-reactive protein and coronary plaque component in patients with acute coronary syndrome: Virtual Histology study. *J Cardiol*. 2006 Sep;48(3):141-50.
- ¹²⁰ Park JP, Lee BK, Shim JM, Kim SH, Lee CW, Kang DH, Hong MK. Relationship between multiple plasma biomarkers and vulnerable plaque determined by virtual histology intravascular ultrasound. *Circ J*. 2010 Feb;74(2):332-6.
- ¹²¹ Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque? *Circulation*. 2003;107:2068-71.
- ¹²² Bogaty P, Poirier P, Simard S, *et al*. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary syndromes compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103:3062-8.
- ¹²⁴ Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003 Oct 14;108(15):1772-8.
- ¹²⁵ De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, *et al*. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
- ¹²⁶ Shovman O, Levy Y, Gilburd B, *et al*. Antiinflammatory and immunomodulatory properties of statins. *Immunol Res* 2002;25:271-85.
- ¹²⁷ Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, *et al*. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001;103:926-33.
- ¹²⁸ König A, Kilian E, Rieber J, Schiele TM, Leibig M, Sohn HY, Reichart B, Klauss V. Assessment of early atherosclerosis in de novo heart transplant recipients: analysis with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Jan;27(1):26-30.
- ¹²⁹ Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Umezawa S, Kunishima T, Sato A, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Sozu T, Michishita I; Kanagawa PTCA Conference Study Group. Treatment with statin on atheroma regression evaluated by intravascular ultrasound with Virtual Histology (TRUTH Study): rationale and design. *Circ J*. 2009 Feb;73(2):352-5.
- ¹³⁰ Higashikuni Y, Tanabe K, Tanimoto S, Aoki J, Yamamoto H, Nakazawa G, Chihara R, Onuma Y, Ohtsuki S, Yagishita A, Yachi S, Nakajima H, Hara K. Impact of culprit plaque composition on the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound radiofrequency analysis. *Circ J*. 2008 Aug;72(8):1235-41.
- ¹³¹ Bae JH, Kwon TG, Hyun DW, Rihal CS, Predictors of slow flow during primary percutaneous coronary intervention: an intravascular ultrasound-virtual histology study. *Heart*. 2008 Dec;94(12):1559-64.
- ¹³² Wang HB, Kang WQ, Song DL, Wang X, Ren GR, Teng JL, Ge ZM. Relationship between tissue type plasminogen activator and coronary vulnerable plaque in patients with acute coronary syndrome: virtual histological study. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Mar 20;121(6):540-3.

- ¹³³ Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Kukreja N, Alfonso F. Greyscale intravascular ultrasound and IVUS-radiofrequency tissue characterisation to improve understanding of the mechanisms of coronary stent thrombosis in drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2008 Aug;4 Suppl C:C33-8.
- ¹³⁴ José D. Cascón-Pérez, Luciano Consuegra y Francisco Picó-Aracil. Histología virtual de una lesión oclusiva trombótica aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(6):704-12.
- ¹³⁵ Sales FJ, Falcão BA, Falcão JL, Ribeiro EE, Perin MA, Horta PE, Spadaro AG, Ambrose JA, Martinez EE, Furuie SS, Lemos PA. Evaluation of plaque composition by intravascular ultrasound "virtual histology": the impact of dense calcium on the measurement of necrotic tissue. *EuroIntervention*. 2010 Aug;6(3):394-9.
- ¹³⁶ Takahiro Sawada, Junya Shite, Hector M. Garcia-Garcia, Toshiro Shinke, Satoshi Watanabe, Hiromasa Otake, Daisuke Matsumoto, Yusuke Tanino, Daisuke Ogasawara, Hiroyuki Kawamori, Hiroki Kato, Naoki Miyoshi, Mitsuhiro Yokoyama, Patrick W. Serruys, and Ken-ichi Hirata. Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma *Eur Heart J (2008) 29(9): 1136-1146*
- ¹³⁷ Rodríguez Granillo, Vaina S, García García HM, Valgimigli M, Duckers E, Van Geuns RJ, Regar E, Van der Giessen WJ, Bressers M, Goedhart D, Morel MA, De Feyter PJ, and Serruys PW. Reproducibility of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis: implications for the design of longitudinal studies. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2006;22:621-631.
- ¹³⁸ Jennifer Huisman, Gary S. Mintz et al. Between-centre reproducibility of volumetric intravascular ultrasound radiofrequency-based analyses in mild-to-moderate coronary atherosclerosis: an international multicentre study. *Eurointervention* 2010;5:925-931.
- ¹³⁹ Reproducibility of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis: implications for the design of longitudinal studies. Rodríguez-Granillo GA, Vaina S, García-García HM, Valgimigli M, Duckers E, van Geuns RJ, Regar E, van der Giessen WJ, Bressers M, Goedhart D, Morel MA, de Feyter PJ, Serruys PW. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006 Oct;22(5):621-31.