

Estrategias emergentes en cardiología intervencionista

Jiro Aoki, Gastón A. Rodríguez-Granillo y Patrick W. Serruys

Thoraxcenter. Erasmus Medical Center. Rotterdam. Países Bajos.

A pesar de los avances que se han efectuado en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria, los cuadros de muerte súbita por causa cardíaca tienen todavía una prevalencia inaceptable. Los pacientes con cardiopatía isquémica requieren habitualmente la combinación de distintas formas de tratamiento (fármacos e intervención coronaria), a pesar de lo cual pueden seguir presentando sintomatología.

Recientemente, se han desarrollado numerosas formas de tratamiento mediante intervención percutánea y distintas herramientas diagnósticas que permiten la detección de las placas vulnerables y el tratamiento del elevado número de pacientes que presentan isquemia miocárdica. La investigación actual respecto al uso de endoprótesis con capacidad de liberación de fármacos, *bypass* coronario efectuado con catéteres (abordajes percutáneos en los que se utiliza la circulación venosa adyacente para revascularizar la arteria obstruida, así como el abordaje mediante endoprótesis para la conexión entre el ventrículo y la arteria coronaria), los abordajes terapéuticos de angiogénesis y miogénesis, y las técnicas intracoronarias para la detección de la vulnerabilidad y la composición de las placas (placas ateromatosas con abundante core lipídico, cubierta fibrosa fina y remodelado positivo), puede facilitar opciones diagnósticas y terapéuticas adicionales en los pacientes con enfermedad coronaria.

Palabras clave: *Bypass coronario percutáneo. Angiogénesis. Miogénesis. Placas vulnerables.*

Emergent Strategies in Interventional Cardiology

Despite the advances in the treatment of patients with coronary artery disease, sudden cardiac death is still unacceptably prevalent. Patients with ischemic heart disease usually require a combination of therapies (drugs and coronary intervention) and may continue to experience symptoms.

Recently, numerous percutaneous interventional treatments and diagnostic tools have been developed to diagnose the vulnerable plaque and to treat the large number of patients with myocardial ischemia. Ongoing research on the use of drug eluting stents, catheter based bypass graft (percutaneous approaches that use the adjacent venous circulation to bypass an obstructed artery and stent-based approach for ventricle to coronary artery bypass), therapeutic angiogenesis and myogenesis, and the catheter based devices to detect the plaque vulnerability and composition (lipid-rich atheromatous core, thin fibrous cap, and expansive vessel remodeling) may result in additional diagnostic and therapeutic options for patients with coronary artery disease.

Key words: *Percutaneous coronary bypass. Angiogenesis. Myogenesis. Vulnerable plaque.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La reestenosis intra-*stent* ha sido considerada durante mucho tiempo la principal limitación en la eficacia

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

de los *stents* a largo plazo. Sin embargo, el uso de *stents* con capacidad de liberación de fármacos, como los *stents* con liberación de sirolimus (Cypher) y los que permiten la liberación de paclitaxel (TAXUS), se ha asociado con una disminución importante de la reestenosis en varios ensayos clínicos efectuados con asignación aleatoria y también en varios registros¹⁻⁴. Actualmente, los *stents* con capacidad de liberación de fármacos se utilizan en la mayor parte de los procedimientos intracoronarios en los que es necesario un *stent*. Sin embargo, todavía aparecen cuadros de reestenosis en algunos pacientes y también se han detectado algunos problemas específicos, como la trombosis

Correspondencia: P.W. Serruys MD, PhD.
Thoraxcenter, Bd 406. Erasmus MC, Dr Molewaterplein 40. 3015 GD Rotterdam. Países Bajos.
Correo electrónico: p.w.j.c.serruys@erasmusmc.nl

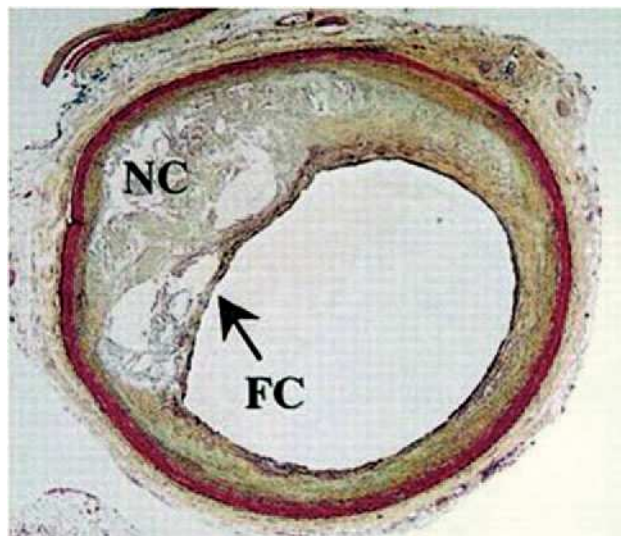


Fig. 1. Lesión de fibroateroma con cápsula fina. NC: zona central necrótica; FC: cubierta fibrosa fina. Tomada de Virmani et al⁶. Reproducida con autorización de Lippincott Williams & Wilkins.

tardía tras la interrupción del tratamiento antiplaquetario⁵.

Recientemente se han introducido otros abordajes en el tratamiento de la enfermedad coronaria. Se están evaluando abordajes percutáneos en los que se utiliza la circulación venosa adyacente para revascularizar la arteria obstruida, y también métodos basados en endoprótesis para conseguir un *bypass* desde el ventrículo a la arteria coronaria. Además, se están estudiando métodos terapéuticos de angiogénesis y miogénesis. La investigación actual respecto a la terapia génica mediante angiogénesis y la transferencia de células progenitoras puede facilitar la introducción de opciones terapéuticas adicionales para los pacientes con isquemia miocárdica.

Sin embargo, a pesar de los avances realizados en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria, todavía se observan cuadros de muerte súbita de causa cardíaca. La mitad de los fallecimientos por causas cardíacas corresponde a cuadros de muerte súbita, y en más del 70% de estos fallecimientos la causa es la rotura de una placa^{6,7}. Además, la rotura «silente» de la placa y el consiguiente crecimiento acelerado de ésta como consecuencia de su proceso de curación constituyen fenómenos más frecuentes en las arterias que presentan una estenosis luminal menos severa⁸.

Se ha demostrado que la composición de la placa aterosclerótica es una determinante clave en la evolución de estas lesiones⁹. Se considera que las placas con una zona central necrótica rica en lípidos que ocupa un gran porcentaje de la placa muestran una elevada capacidad trombogénica y tendencia a la rotura^{9,10}. Además, en la rotura de la placa y en su lesión precursora más frecuente, el fibroateroma de cápsula fina (FACF) (fig. 1), se observan a menudo concentraciones elevadas de colesterol libre e imágenes correspondientes a cristales de colesterol^{6,11}.

En un estudio previo realizado en un grupo importante de pacientes con muerte súbita se demostró que la causa subyacente del 60% de los trombos agudos era la rotura de lesiones con FACF. Además, el 70% de estos pacientes mostraba lesiones de FACF adicionales sin datos de rotura¹². Actualmente se han desarrollado nuevas técnicas invasivas de imagen para identificar las características de las lesiones con FACF¹³. Estas técnicas permiten definir las características principales de las lesiones con FACF: *core* lipídico grande, cubierta fina ($\leq 65 \mu\text{m}$) y signos de remodelado positivo. La detección de estas placas de riesgo alto, ricas en lípidos y no obstructivas, podría influir de forma importante en la prevención del infarto miocárdico agudo y de los cuadros de muerte súbita.

BYPASS CORONARIO MEDIANTE CATÉTER

Arterialización venosa coronaria percutánea *in situ*

Las técnicas de *bypass* coronario mediante catéter se introdujeron en 1995^{14,15}. Actualmente se están evaluando abordajes percutáneos en los que se utiliza la circulación venosa adyacente para reperfundir una arteria obstruida. En la técnica de arterialización venosa coronaria percutánea *in situ* (AVPIS) se ponen en conexión una arteria coronaria y su vena adyacente en un punto anterior a la lesión, dirigiendo de esta manera el flujo de sangre oxigenada hacia la vena (fig. 2). Así, la sangre oxigenada discurre a través del sistema venoso en dirección inversa a la habitual para la perfusión del miocardio. En la técnica de *bypass* arterial coronario percutáneo *in situ* se crean dos conductos vasculares entre la arteria coronaria y la vena adyacente, uno de ellos antes de la lesión y otro después de ésta (fig. 3). La sangre se introduce en el conducto vascular anterior a la lesión, discurre a través de la vena aislada evitando el paso por la lesión y, finalmente, vuelve a introducirse en los segmentos sanos distales de la arteria a través del conducto vascular creado después de la lesión. Oesterle et al¹⁵ publicaron su experiencia clínica inicial con AVPIS. Esta técnica fue aplicada en 11 pacientes con angina severa en los que no se consideraban adecuadas las opciones de la angioplastia o la revascularización quirúrgica. En 6 pacientes no fue posible aislar adecuadamente la vena adyacente para su sutura; así, la técnica de AVPIS sólo se pudo realizar con buenos resultados en 5 pacientes. Dos de estos 5 pacientes presentaron complicaciones de carácter catastrófico y fallecieron en las primeras 48 h del procedimiento. Los 3 pacientes restantes mostraron una mejoría de su sintomatología anginosa. Sin embargo, en la coronariografía de seguimiento realizada a los 3 meses se observó la obstrucción del conducto vascular de la AVPIS en 2 de los pacientes. Tras esta experiencia clínica inicial, actualmente se están efectuando modificaciones importantes en los distintos dispositivos (una nueva estrategia de téc-

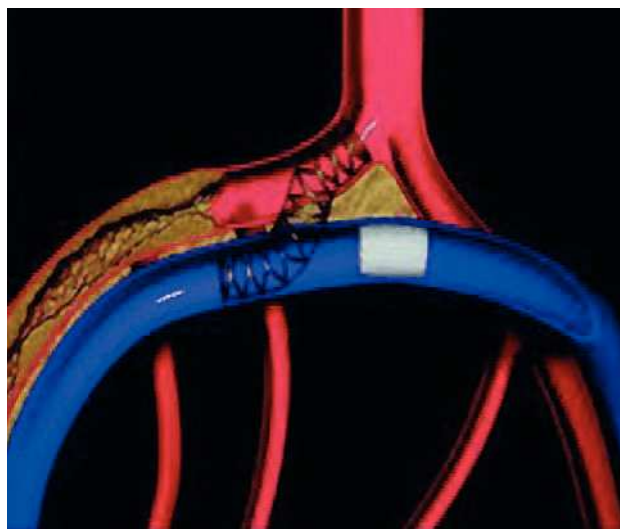


Fig. 2. Arterialización venosa coronaria percutánea *in situ* (AVPIS). Tomada de Oesterle et al¹⁵. Reproducida con autorización de John Wiley & Sons Ltd. All rights reserved.

nicas de imagen y dispositivos de conexión y bloqueo modificados) y se está realizando un estudio clínico específico.

Abordaje mediante *stents* para la *bypass* desde el ventrículo a la arteria coronaria

Un abordaje alternativo, que también se realiza mediante esternotomía, es el *bypass* del ventrículo a la arteria coronaria. En este procedimiento se utiliza un

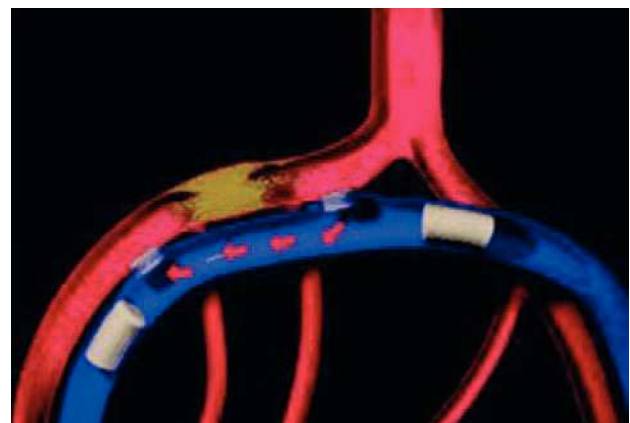
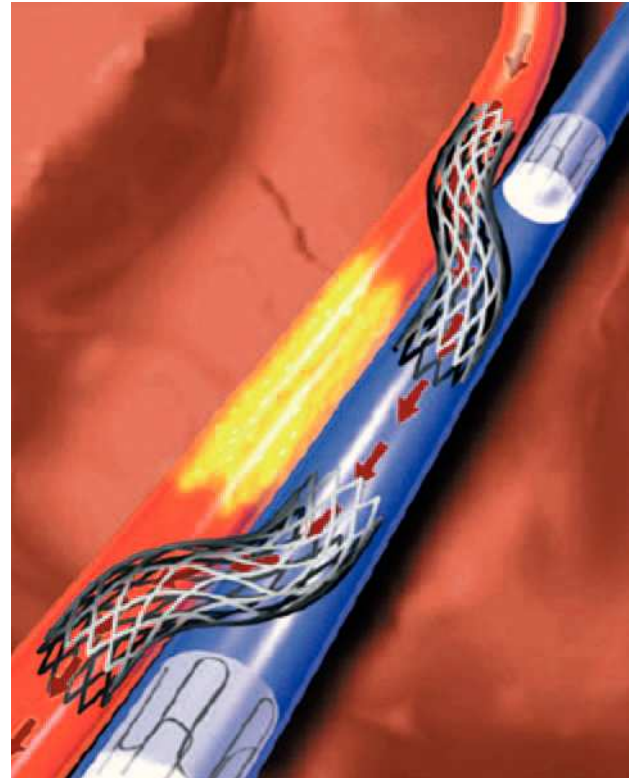


Fig. 3. *Bypass* arterial coronario *in situ* percutáneo (DCPIS). Tomada de Oesterle et al¹⁵. Reproducida con autorización de John Wiley & Sons Ltd. All rights reserved.

dispositivo de endoprótesis (VSTENT) para crear un conducto vascular entre el ventrículo izquierdo y la arteria coronaria izquierda, incrementando de esta manera el flujo en dicha arteria coronaria. La ventaja de este abordaje es que no se requiere ninguna forma de injerto y se puede realizar rápidamente. Sólo se ha publicado un caso de procedimiento de revascularización experimental¹⁶.

PERFUSIÓN RETRÓGRADA

La retroperfusión sincronizada con sangre arterial de las venas coronarias es una técnica que ha permiti-

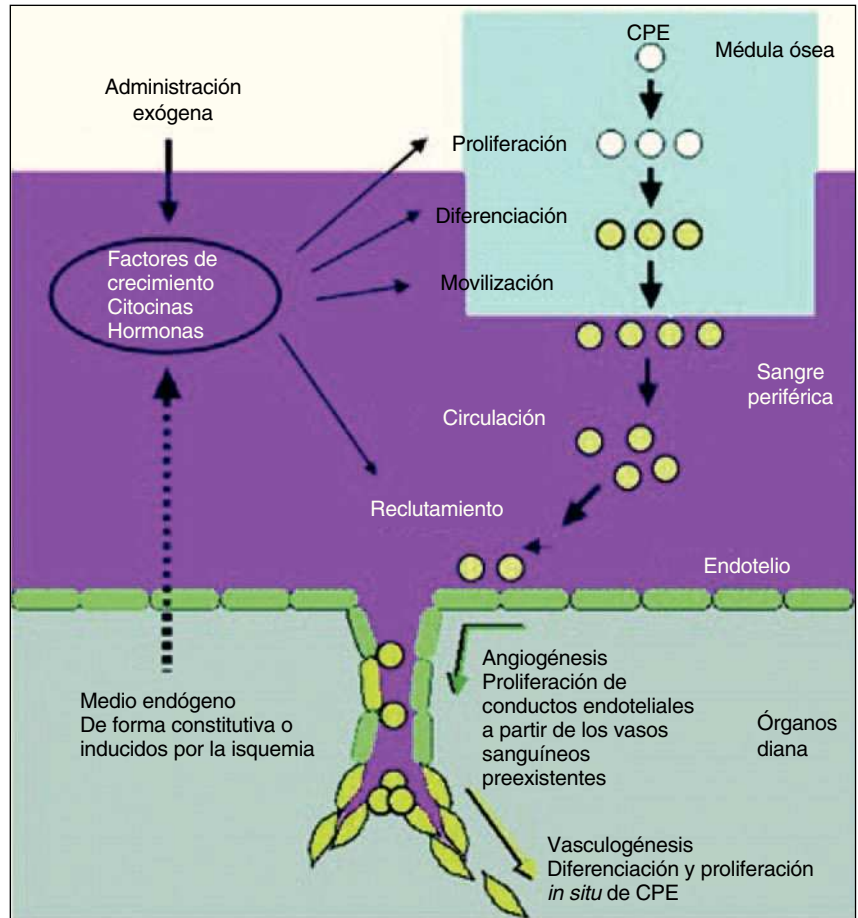


Fig. 4. Factores de crecimiento, citocinas y hormonas liberados por el medio endógeno en respuesta a la isquemia tisular, o bien administrados exógenamente para la neovascularización terapéutica para inducir la proliferación de las células progenitoras endoteliales (CPE) y para la diferenciación y movilización desde la médula ósea (a través de la circulación periférica) hasta los focos neovasculares. Tomada de Isner et al¹⁹. Reproducida con autorización de *Journal of Clinical Investigation*.

do reducir parcialmente la isquemia miocárdica en los pacientes intervenidos mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)¹⁷. En general, se considera que los pacientes con estenosis del tronco coronario izquierdo o con alguna forma equivalente de estenosis muestran un riesgo elevado en la ACTP. Pohl et al¹⁸ publicaron los resultados obtenidos al cabo de un año de seguimiento en un estudio prospectivo y aleatorizado efectuado en un solo centro (Myoprotect I) sobre 44 pacientes con lesiones sintomáticas del tronco izquierdo o con lesiones equivalentes, que fueron distribuidos aleatoriamente al grupo de endoprótesis (n = 23) o al grupo de cirugía de *bypass* (n = 21)¹⁸. En todos los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento percutáneo, durante las fases de isquemia se aplicó la retroperfusión selectiva y regulada mediante presión de la sangre arterial hacia la vena cardíaca anterior. La mortalidad a los 28 días y al cabo de 1 año, así como las puntuaciones de calidad de vida, fueron similares en ambos grupos. Aunque en el grupo de ACTP con *stents* hubo, en comparación con el grupo de cirugía coronaria, una supervivencia sin complicaciones menor y una tasa de revascularización de la lesión diana mayor, la implantación de *stents* con so-

porte mediante retroperfusión se asoció con una reducción significativa de los costes y se podría considerar una opción terapéutica alternativa en subgrupos seleccionados de pacientes de riesgo alto.

ANGIOGÉNESIS Y VASCULOGÉNESIS TERAPÉUTICAS

Los desequilibrios crónicos entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno a consecuencia de una estenosis u oclusión de una arteria coronaria favorecen el desarrollo de la circulación coronaria colateral. La angiogénesis y la vasculogénesis son respuestas adaptativas de la circulación coronaria colateral a la isquemia miocárdica.

Las técnicas de angiogénesis y vasculogénesis terapéuticas, que conllevan la administración de factores de crecimiento angiogénicos, citocinas o células progenitoras para estimular la formación de vasos colaterales y para mejorar la perfusión miocárdica, se están evaluando como estrategias alternativas en los pacientes con angina refractaria que no responden al tratamiento médico y que no son candidatos para tratamientos de revascularización mecánica (fig. 4).

Citocinas angiogénicas

En estudios preclínicos se han establecido los fundamentos para el desarrollo racional de la angiogénesis terapéutica²⁰⁻²³. Hay varios factores de crecimiento y quimiocinas que incrementan de manera convincente la formación de vasos sanguíneos de pequeño calibre en modelos experimentales. En la mayor parte de los ensayos clínicos efectuados hasta el momento se han utilizado factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) aplicados mediante estrategias diferentes (fig. 5)²⁴.

Transferencia de proteínas

Tras la introducción de la tecnología del ADN recombinante, actualmente es posible producir grandes cantidades de proteínas purificadas para su uso terapéutico (tabla 1)²⁵. Las ventajas de la administración local de factores angiogénicos purificados son la facilidad en las modificaciones de la dosis, la posibilidad de su administración repetida si fuera necesario y la rapidez de su metabolismo, que impide la toxicidad²⁵. Las desventajas principales han sido la ausencia de eficacia en estudios controlados con placebo y la necesidad de su administración durante la cirugía de revascularización coronaria. Actualmente se están desarrollando sistemas de liberación lenta de proteínas angiogénicas.

Terapia génica

La terapia génica es un abordaje terapéutico en el que se realiza la transferencia del material genético que induce la producción de una proteína, más que de la proteína en sí misma. Para la transferencia del ADN al miocardio se han utilizado distintos vehículos, como ADN purificado, complejos ADN-lípido, virus relacionados con los adenovirus o los mismos adenovirus^{24,25}. Una ventaja de este método parece ser la producción localizada y sostenida, aunque no indefinida, de factores de angiogénesis²⁶. Sus aparentes desventajas son la posibilidad de toxicidad inducida por el vector, la respuesta inmunitaria frente al vector utilizado en la propia terapia génica, y la localización incorrecta de la transferencia génica, que puede dar lugar a la angiogénesis en un tumor o en la retina.

Actualmente, la eficacia de los abordajes de transferencia génica para conseguir una angiogénesis terapéutica se está evaluando en ensayos clínicos (tabla 2)^{25,27-33}. En los ensayos clínicos preliminares efectuados sin grupo control y con un diseño abierto se obtuvieron en general resultados positivos, aunque en estos estudios no se pudo excluir la posibilidad de un efecto placebo. Los ensayos clínicos de fase II realizados con grupo control están aportando resultados positivos, aunque no definitivos. Éste es un método prometedor

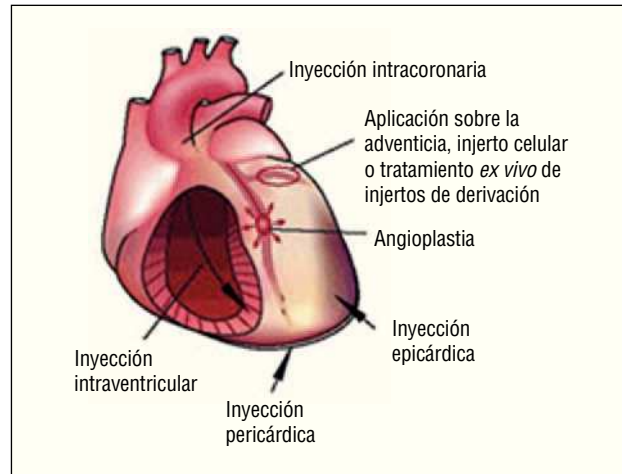


Fig. 5. Vías posibles para el aporte clínico de genes. Tomada de Yla-Herttuala et al²⁵. Reproducida con autorización de Nature Publishing Group.

debido a que los pacientes en los que está indicado no han presentado respuesta a otras formas de tratamiento y no son candidatos idóneos para la intervención quirúrgica. Sin embargo, la mayor parte de los parámetros de eficacia evaluados hasta el momento son criterios de valoración subrogados, como el tiempo de tolerancia al ejercicio, la angina o la perfusión. Aunque estos parámetros son útiles para indicar eficacia clínica, es

TABLA 1. Proteínas que han estimulado la angiogénesis en estudios preclínicos

Factores de crecimiento
VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PLGF
FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5
Angiopoyetina-1, Angiopoyetina-2
HGF, PDGF-BB
GM-CSF, neurotropina
IGF-1, IGF-2
Quimiocinas
MCP-1
Factores de transcripción
HIF-1, Egr-1, Prox-1
Otros
Del-1, Cyr 61, PR39
Calicreína tisular, proteína secretada relacionada con el achicharramiento
eNOS, iNOS

VEGF: factores de crecimiento endotelial vascular; PLGF: factores de crecimiento placentario; FGF: factores de crecimiento de fibroblastos; HGF: factores de crecimiento de hepatocitos; PDGF: factores de crecimiento derivados de plaquetas; GM-CSF: factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos; IGF: factores de crecimiento de tipo insulina; MCP: proteína quimiotáctica para monocitos; HIF: factores de transcripción inducibles mediante hipoxia; Egr-1: factor de respuesta inicial de crecimiento-1; Prox-1: homeorregión relacionada con prospero-1; Del-1: locus de la célula endotelial regulado por el desarrollo-1; Cyr 61: inductor angiogénico rico en cisteína 61; PR39: péptido rico en pralina y arginina; eNOS: sintetasa del óxido nítrico endotelial; iNOS: sintetasa del óxido nítrico inducible.

Tomada de Yla-Herttuala et al²⁵.

TABLA 2. Resultados obtenidos en ensayos clínicos de fase II en los que se han evaluado los factores angiogénicos en el tratamiento de la enfermedad coronaria

Ensayo clínico y referencia bibliográfica	Agente terapéutico	N	Criterio de valoración	Resultados
VIVA ²⁷	Proteína VEGF recombinante	178	TTE (60 días)	Negativo
FIRST ²⁸	Proteína FGF-2 recombinante	337	TTE (90 días)	Negativo
GM-CSF ²⁹	Proteína GM-CSF recombinante	21	Índice de flujo colateral determinado por medios invasivos (2 semanas)	Positivo
AGENT ³⁰	Adenovirus-FGF-4	79	TTE (4 semanas)	Positivo
AGENT II ³¹	Adenovirus-FGF-4	52	MPM (8 semanas)	Positivo
KAT ³²	Adenovirus-VEGF-165 Plásmido/liposoma VEGF-165 (solamente adenovirus)	103	MPM (6 meses)	Positivo
Euroinject One ³³	Plásmido VEGF-165	74	MPM (3 meses)	Negativo

VEGF: factores de crecimiento del endotelio vascular; FGF: factores de crecimiento de fibroblastos; TTE: tiempo de tolerancia al ejercicio; MPM: mejora de la perfusión miocárdica.

Tomada de Yla-Herttuala S et al²⁶.

necesario el estudio de criterios de valoración clínicos de carácter definitivo, como la mortalidad, el infarto miocárdico y la necesidad de revascularización. También son necesarios datos de seguimiento a largo plazo. Una observación importante es que los resultados de seguridad obtenidos en estos estudios no indican la presencia de problemas graves. En los ensayos clínicos efectuados no se han observado efectos adversos, como el empeoramiento de la aterosclerosis, la retinopatía o el cáncer.

Se han realizado 2 ensayos clínicos de fase III de gran envergadura (AGENT 3 y 4) para evaluar los grados de seguridad y eficacia de Ad5FGF-4³¹. Ambos estudios se efectuaron con asignación aleatoria y controles doble ciego y placebo. En cada uno de estos estudios, el objetivo de participación fue de 450 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos (grupo placebo, grupo de administración de Ad5FGF-4 a una dosis de 10⁹ vp, y grupo de administración de Ad5FGF-4 a una dosis de 10¹⁰ vp). En enero de 2004 se interrumpió la fase de inclusión de los pacientes (416 pacientes en el estudio AGENT 3 y 115

en el estudio AGENT 4) debido a que el análisis preliminar de los datos correspondientes al estudio AGENT 3 indicaba que en estos estudios no iba a ser posible obtener una evidencia de eficacia suficiente. Sin embargo, los pacientes que ya habían iniciado su participación siguieron el estudio y se espera que dentro de poco estén disponibles los resultados finales.

Terapia celular

Otro método alternativo para incrementar la vascularización coronaria es el trasplante de células progenitoras^{34,35}. Estas células no sólo producen diversos factores de crecimiento y citocinas, sino que también participan estructuralmente en la formación del nuevo tejido vascular y de nuevos miocitos.

Los resultados prometedores obtenidos en estudios experimentales indujeron el inicio de ensayos clínicos^{36,38}. Actualmente se están evaluando las células progenitoras en pacientes con infarto agudo de miocárdico y con cardiopatía isquémica crónica (tablas 3 y 4)^{35,39-46}. En la mayor parte de los pacientes se ha ob-

TABLA 3. Tratamiento con células progenitoras (aplicación intracoronaria) en pacientes con infarto agudo de miocardio

Autor y referencia bibliográfica	Tipo celular	Pacientes	Resultados
Strauer et al ³⁹	CMO (40 ml) frente a control	n = 10	Área hipocinética (AVI) ↓, contractilidad en la región del infarto ↑, volumen telesistólico ↓, perfusión (gammagrafía con talio) ↑
TOPCARE-AMI ^{40,41}	CMO (50 ml) frente a CPC (250 ml)	n = 20	FE global y regional (AVI, ecografía, RM) ↑, volumen telesistólico, viabilidad (PET, RM) ↑, reserva de flujo coronario ↑
BOOST (prospectivo y aleatorizado) ⁴²	CMO (120 ml) frente a control	n = 30	FE (RM) ↑

Tomada de Losordo et al³⁵.

CMO: células de la médula ósea; CPC: células progenitoras circulantes; AVI: angiografía ventricular izquierda; FE: fracción de eyección; RM: resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones.

TABLA 4. Tratamiento con células progenitoras en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

Autor y referencia bibliográfica	Tipo celular	Aplicación	Pacientes	Resultados
Stamm et al ⁴³	CD133 + CMO (85-195 ml)	Inyección durante CC	n = 6	EF en 4 pacientes (AVI) ↑, perfusión en 5 pacientes (SPECT) ↑
Tse et al ⁴⁴	CMO (50 ml)	Intramiocárdica/NOGA [®]	n = 8	Movilidad parietal y grosor parietal ↑
Fuchs et al ⁴⁵	CMO	Intramiocárdica/NOGA [®]	n = 10	Mejora de la puntuación de angina y de la isquemia inducida por la sobrecarga
Perin et al ⁴⁶	CMO (50 ml)	Intramiocárdica/NOGA [®]	n = 14	EF ↑, volumen telesistólico ↓

Tomada de Losordo et al³⁵.

CD: grupo de diferenciación; CMO: células de la médula ósea; CC: cirugía coronaria; FE: fracción de eyección; AVI: angiografía ventricular izquierda; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único.

servado un incremento en la movilidad parietal y en la perfusión. Sin embargo, el único ensayo clínico realizado con control y con asignación aleatoria ha sido el estudio BOOST⁴². En este estudio, un grupo de 60 pacientes con infarto miocárdico con elevación del segmento ST fue distribuido aleatoriamente a un grupo control en el que se aplicó el tratamiento médico óptimo postinfarto, o bien a un grupo en el que se aplicó el tratamiento médico óptimo además de la transferencia intracoronaria de células autólogas de la médula ósea 4,8 días después de la intervención coronaria percutánea. Al cabo de 6 meses, la fracción de eyección ventricular izquierda global había aumentado significativamente en el grupo de aplicación de células de la médula ósea en comparación con el grupo control. No obstante, la mayor parte de los estudios que se han realizado hasta el momento ha tenido limitaciones a consecuencia del escaso número de pacientes, y recientemente en algunos artículos se ha señalado que las células progenitoras hematopoyéticas procedentes de la médula ósea no muestran diferenciación hacia miocitos cardíacos en el miocardio isquémico^{47,48}.

TRASPLANTE PERCUTÁNEO DE MIOBLASTOS

La mayor parte de la experiencia preclínica se refiere al trasplante de mioblastos esqueléticos en el miocardio con infarto⁴⁹⁻⁵². En estos estudios se ha demostrado que los mioblastos esqueléticos trasplantados en el miocardio lesionado pueden injertarse, inducir la formación de miofilamentos y sobrevivir a largo plazo. Se han publicado varios ensayos clínicos sobre el trasplante percutáneo de mioblastos a través de abordajes transendocárdico y transvenoso.

Abordaje transendocárdico

El grupo de Rotterdam ha publicado un estudio piloto sobre la seguridad y la viabilidad del trasplante percutáneo de mioblastos esqueléticos autólogos mediante inyección transendocárdica en 5 pacientes con

insuficiencia cardíaca de origen isquémico⁵⁰. Los mioblastos esqueléticos autólogos se obtuvieron a partir del músculo cuádriceps y fueron cultivados *in vitro* para conseguir la expansión celular. Mediante un sistema de catéter guiado con el dispositivo NOGA[®], se realizó la inyección transendocárdica de 196 ± 105 millones de células en la zona del infarto. Al cabo de 3 meses, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo había mejorado y en el estudio de las características de la pared ventricular mediante resonancia magnética se observaba un incremento significativo del grosor parietal en la zona tratada. A la vista de estos resultados preliminares favorables, se ha iniciado un estudio multicéntrico europeo sin grupo control. En este estudio participan 15 pacientes que han sido tratados mediante inyección transendocárdica de mioblastos esqueléticos, y sus resultados definitivos se presentarán pronto.

Abordaje transvenoso

También se ha desarrollado un sistema endovascular novedoso basado en un catéter que permite la inyección miocárdica directa, bajo control con ecografía intravascular (EIV), mediante punciones con aguja a través del sistema venoso coronario (sistema TRANSAccess[®]) (fig. 6)⁵³. En el estudio POZAN participaron 10 pacientes en los que se realizó una inyección intramiocárdica mediante el sistema TRANSAccess[®]. El procedimiento no tuvo éxito en 1 paciente, pero en todos los demás pacientes mejoró la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y en 6 de 9 pacientes la fracción de eyección aumentó en un 3-8% tras un período de seguimiento de 6 meses.

Arritmias ventriculares

Se han observado cuadros de arritmias ventriculares tras la inyección intramiocárdica de mioblastos esqueléticos. En el estudio de Menasche et al⁵² fue necesaria la colocación de un cardioversor-desfibrilador implantable (DAI) debido a la aparición de arritmias ventricu-



Fig. 6. Inyección miocárdica directa mediante punciones con aguja guiadas con ecografía intravascular a través del sistema venoso coronario.

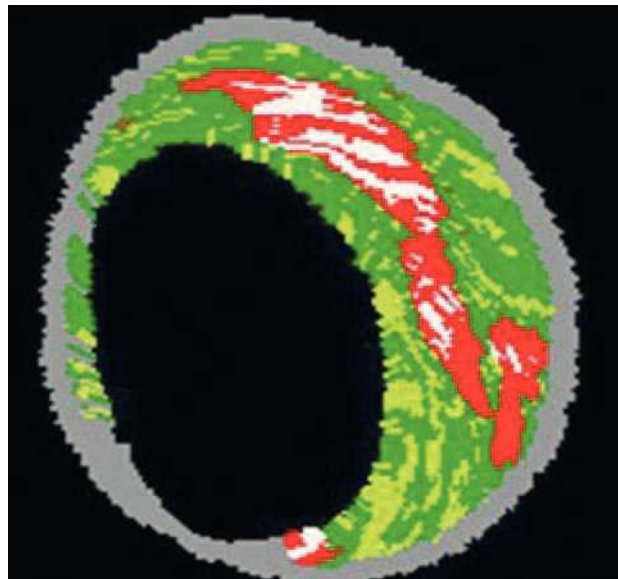


Fig. 7. Imagen de histología virtual. En rojo, zona central lipídica; en blanco, calcio; en amarillo, tejido fibroadiposo; en verde, fibrosis; en gris, capa media.

lares en 4 de 10 pacientes intervenidos mediante trasplante autólogo de mioblastos con esternotomía^{50,52}. Uno de los 5 pacientes que participaron en el estudio del trasplante percutáneo de mioblastos esqueléticos autólogos mediante abordaje transendocárdico también presentó episodios de taquicardia ventricular con necesidad de DAI. Posiblemente, este problema está relacionado con: a) la heterogeneidad de los potenciales de acción entre las células originales y las trasplantadas; b) el potencial arritmógeno intrínseco de las células inyectadas; c) el incremento en la proliferación de terminaciones nerviosas inducido por la inyección de células progenitoras, y d) la lesión o el edema local secundaria inducidos por la punción miocárdica y por la respuesta inflamatoria secundaria a ésta.

PERSPECTIVAS FUTURAS RESPECTO A LA DETECCIÓN DE LA PLACA VULNERABLE MEDIANTE MÉTODOS INVASIVOS

Placas ateromatosas ricas en *core* lipídico

La EIV ofrece una visión tomográfica precisa de las arterias coronarias y ha demostrado presentar una correlación elevada con las muestras histológicas en los estudios de validación *in vitro*⁵⁵⁻⁵⁷. Sin embargo, la caracterización precisa de la placa mediante la interpretación visual de la EIV en escala de grises, especialmente en lo que se refiere a las placas con lípidos abundantes sigue siendo un problema no resuelto⁵⁶. Por el contrario, el análisis espectral de los datos de radiofrecuencia de la EIV (EIV-Virtual Histology® [EIV-VH]) ha sido una técnica útil para ofrecer información cuantitativa detallada de la composición de la placa y sus resultados han sido validados en estudios efectuados sobre explantes de segmentos coronarios humanos (fig. 7)⁵⁸.

En estudios de validación previos, las placas con coloración amarillenta en la angioscopia se han relacionado con las placas ateromatosas⁵⁹. No obstante, esta

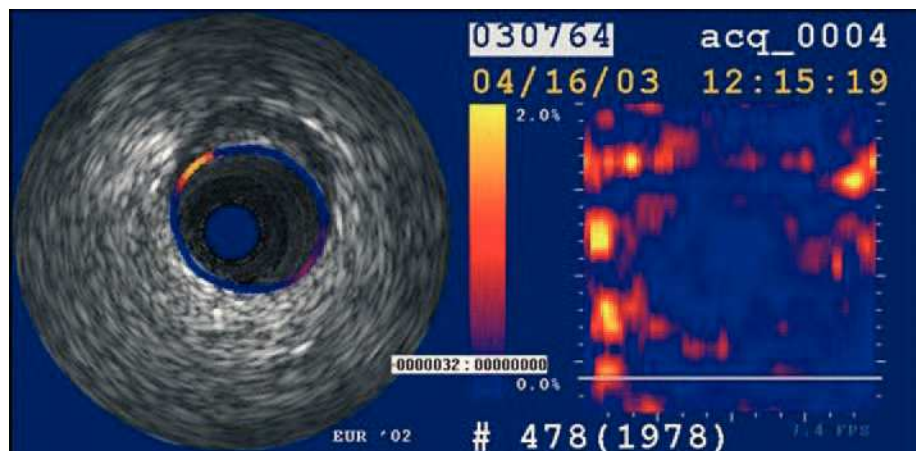


Fig. 8. Imagen de palpografía. En amarillo, zona de deformación intensa.

técnica sólo permite evaluar la superficie luminal de la capa íntima y, por tanto, no ofrece datos cuantificables del tamaño de la parte central de la placa rica en lípidos.

La espectroscopia Raman es una técnica que permite definir la composición química de los tejidos⁶⁰. En estudios realizados *in vitro* se ha demostrado que diversos algoritmos diagnósticos permiten la discriminación del tejido arterial coronario en tres categorías: placas no ateroscleróticas, placas no calcificadas y placas calcificadas⁶¹. No obstante, esta técnica tampoco ofrece información de carácter geométrico respecto al vaso y sólo facilita información relativa a su superficie.

La elastografía y la palpografía mediante ecografía intravascular son técnicas que permiten la evaluación de las propiedades tisulares mecánicas a nivel local (fig. 8)^{62,63}. Para un cambio de presión definido, los componentes de los tejidos blandos (ricos en lípidos) muestran una deformación mayor que los componentes tisulares duros (fibrosis-calcificación)⁶⁴. No obstante, estas técnicas no permiten una determinación cuantificable de los componentes de la placa.

Por último, recientemente se ha introducido la resonancia magnética intravascular como una posible herramienta para identificar la lesión de FACH, debido a que puede determinar con precisión la presencia de lípidos en el interior de la pared arterial^{65,66}. Sin embargo, todavía no se ha determinado la viabilidad *in vivo* de esta técnica; además, es necesario mejorar los tiempos de adquisición y del análisis de las imágenes.

Cápsula fibrosa fina

El umbral para definir como «fina» la cápsula de una placa ha sido establecido previamente en $< 65 \mu\text{m}$ ⁶⁷. No obstante, es evidente que durante la deshidratación del tejido se produce una disminución general de su volumen⁶⁸. Durante las fases de secado inmediato, secado libre y secado al aire se observan disminuciones de volumen del 60, el 15 y el 80%, respectivamente⁶⁹. Además, la contracción de las arterias tras el fallecimiento del paciente contribuye todavía más a dificultar la cuantificación anatomopatológica de la aterosclerosis⁷⁰. Por tanto, creemos que el umbral debe ser $> 65 \mu\text{m}$. Dado que la resolución axial de la EIV se sitúa entre 100 y 150 μm , las técnicas como la EIV-VH que poseen capacidad para cuantificar cada componente de la placa y para identificar la localización de la zona central lipídica en relación con la luz pueden poner de manifiesto las tres características de las lesiones de FACH.

La tomografía de coherencia óptica (TCO) es una técnica que permite la obtención de imágenes de alta resolución (resolución axial de 15 μm) en los medios biológicos (fig. 9)⁷¹. Así, la TCO facilita la visualiza-



Fig. 9. Imagen de tomografía con coherencia óptica tras la rotura de la placa.

ción *in vivo*, en tiempo real, de la cápsula fibrosa fina. Los datos más recientes obtenidos *in vivo* con esta técnica indican además la posibilidad de detectar los macrófagos en las placas ateroscleróticas⁷².

La sensibilidad y la especificidad de la palpografía para la detección de las placas vulnerables ha sido evaluada recientemente en arterias coronarias humanas estudiadas en autopsia; los valores de sensibilidad y especificidad de esta técnica fueron del 88 y del 89%, respectivamente⁶³.

Remodelado positivo

El aumento de tamaño compensador y expansivo de las arterias coronarias en respuesta a un incremento en la superficie ocupada por las placas de ateroma se denomina remodelado positivo o expansivo⁷³. En varios estudios se ha observado que los vasos con remodelación positiva muestran un incremento en las concentraciones de marcadores inflamatorios, junto con un aumento de tamaño en las zonas centrales lipídicas y un adelgazamiento pronunciado de la capa media⁷⁴⁻⁷⁶. Recientemente se ha evaluado mediante EIV la relación entre el patrón de remodelado vascular y la composición de la placa⁷⁷⁻⁷⁹. En estos estudios, el índice de remodelado en las lesiones blandas fue significativamente mayor que el observado en las lesiones fibrosas/mixtas y calcificadas⁷⁷⁻⁷⁹. Además de la EIV convencional en escala de grises, la EIV-VH también permite identificar con precisión el tamaño de la parte central lipídica, la lesión FACH y las características geométricas del vaso.

Síndromes pancoronarios

En varios estudios en los que se han utilizado angiografía, EIV, angioscopia y palpografía se ha observado una incidencia elevada de placas de riesgo alto en todo el árbol coronario⁸⁰⁻⁸³. En el estudio efectuado por Rioufol et al⁸¹ se detectó la rotura de al menos una placa alejada de la lesión inicial en el 80% de los pacientes, de una placa en una arteria diferente de la arteria con la lesión inicial en el 71% y de placas en 2 arterias distintas de la arteria con la lesión inicial en el 12,5% de los pacientes⁸¹.

Los pacientes con infarto agudo miocárdico pueden presentar placas coronarias complejas adicionales no relacionadas con el infarto. Además, se ha demostrado que estas placas complejas y múltiples son factores predictivos independientes de la aparición futura de complicaciones clínicas⁸⁰.

Las estrategias de actuación local potencialmente preventivas podrían no tener una rentabilidad económica adecuada en los casos en los que las técnicas de angiografía, angioscopia, EIV y palpografía detectan un elevado número de placas de riesgo alto en todo el árbol coronario^{8,80-83}. Por el contrario, la aplicación de un abordaje terapéutico sistémico de «estabilización de las placas» con estatinas o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina podría permitir un «enfriamiento» del proceso inflamatorio global⁸⁴.

CONCLUSIONES

Se han desarrollado numerosos abordajes terapéuticos percutáneos, así como herramientas diagnósticas, para la detección de las placas vulnerables y el tratamiento de un número cada vez mayor de pacientes con isquemia miocárdica. La proliferación de estas estrategias y la necesidad de efectuar múltiples abordajes terapéuticos en los pacientes individuales indican que el problema de la isquemia miocárdica todavía no ha sido resuelto. La investigación actualmente en marcha respecto a los *stents* con capacidad de liberación de fármacos, la realización de *bypass* coronarios mediante catéteres, los abordajes terapéuticos con angiogénesis y miogénesis, y los dispositivos basados en catéteres para la detección de la vulnerabilidad de la placa y la definición de su composición pueden proporcionar opciones diagnósticas y terapéuticas adicionales en los pacientes con enfermedad coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.

2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
3. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
4. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the «real world»: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109:190-5.
5. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519-21.
6. 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.
7. Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol*. 2001;10:211-8.
8. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001;103:934-40.
9. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993;69:377-81.
10. Gertz SD, Roberts WC. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol*. 1990;66:1368-72.
11. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1337-45.
12. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354-63.
13. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:285-92.
14. Oesterle SN, Reifart N, Hauptmann E, Hayase M, Yeung AC. Percutaneous in situ coronary venous arterialization: report of the first human catheter-based coronary artery bypass. *Circulation*. 2001;103:2539-43.
15. Oesterle SN, Reifart N, Hayase M, Hauptmann E, Low R, Erbel R, et al. Catheter-based coronary bypass: a development update. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58:212-8.
16. Boekstegers P, Raake P, Al Ghobainy R, Horstkotte J, Hinkel R, Sandner T, et al. Stent-based approach for ventricle-to-coronary artery bypass. *Circulation*. 2002;106:1000-6.
17. Boekstegers P, Giehl W, von Degenfeld G, Steinbeck G. Selective suction and pressure-regulated retroinfusion: an effective and safe approach to retrograde protection against myocardial ischemia in patients undergoing normal and high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1525-33.
18. Pohl T, Giehl W, Reichart B, Kupatt C, Raake P, Paul S, et al. Retroinfusion-supported stenting in high-risk patients for percutaneous intervention and bypass surgery: results of the prospective randomized myoprotect I study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;62:323-30.
19. Isner JM, Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization. *J Clin Invest*. 1999;103:1231-6.

20. Romano DI, Peppe S, Mangoni A, Zambruno G, Spinetti G, Melillo G, et al. Adenovirus-mediated VEGF(165) gene transfer enhances wound healing by promoting angiogenesis in CD1 diabetic mice. *Gene Ther.* 2002;9:1271-7.
21. Deodato B, Arsic N, Zentilin L, Galeano M, Santoro D, Torre V, et al. Recombinant AAV vector encoding human VEGF165 enhances wound healing. *Gene Ther.* 2002;9:777-85.
22. Wright MJ, Wightman LM, Latchman DS, Marber MS. In vivo myocardial gene transfer: optimization and evaluation of intracoronary gene delivery in vivo. *Gene Ther.* 2001;8:1833-9.
23. Vitadello M, Schiaffino MV, Picard A, Scarpa M, Schiaffino S. Gene transfer in regenerating muscle. *Hum Gene Ther.* 1994;5:11-8.
24. Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part I: angiogenic cytokines. *Circulation.* 2004;109:2487-91.
25. Yla-Herttuala S, Alitalo K. Gene transfer as a tool to induce therapeutic vascular growth. *Nat Med.* 2003;9:694-701.
26. Simons M, Bonow RO, Chronos NA, Cohen DJ, Giordano FJ, Hammond HK, et al. Clinical trials in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus. An expert panel summary. *Circulation.* 2000;102:E73-86.
27. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, López JJ, Giordano FJ, et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation.* 2003;107:1359-65.
28. Simons M, Annex BH, Laham RJ, Kleiman N, Henry T, Daurman H, et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation.* 2002;105:788-93.
29. Seiler C, Pohl T, Wustmann K, Hutter D, Nicolet PA, Windecker S, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation.* 2001;104:2012-7.
30. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, Penny W, Brinker J, Marmor JD, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation.* 2002;105:1291-7.
31. Grines C. The AGENT clinical trials programme. *Eur Heart J Suppl.* 2004;6:18-23.
32. Hedman M, Hartikainen J, Syvanne M, Stjernvall J, Hedman A, Kivela A, et al. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation.* 2003;107:2677-83.
33. Kastrup J. Euroinject One trial. Late breaking clinical trials session. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1603.
34. Raffi S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med.* 2003;9:702-12.
35. Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease: part II: cell-based therapies. *Circulation.* 2004;109:2692-7.
36. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, Yamaguchi JI, Uchida S, Masuda H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation.* 2001;103:634-7.
37. Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, Shou M, Pierre A, Tio FO, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1726-32.
38. Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, Nishimura H, Yoon YS, Milliken C, et al. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation.* 2003;107:461-8.
39. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernández A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation.* 2002;106:1913-8.
40. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation.* 2002;106:3009-17.
41. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, Lehmann R, Honold J, Schmitt J, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2003;108:2212-8.
42. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2004;364:141-8.
43. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet.* 2003;361:45-6.
44. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet.* 2003;361:47-9.
45. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1721-4.
46. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation.* 2003;107:2294-302.
47. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature.* 2004;428:668-73.
48. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature.* 2004;428:664-8.
49. Herreros J, Prosper F, Pérez A, Gavira JJ, García-Velloso MJ, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2003;24:2012-20.
50. Smits PC, Van Geuns RJ, Poldermans D, Bountiokos M, Onderwater EE, Lee CH, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2063-9.
51. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet.* 2001;357:279-80.
52. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1078-83.
53. Thompson CA, Nasser BA, Makower J, Houser S, McGarry M, Lamson T, et al. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty. A novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1964-71.
54. Siminiak T, Fiszer D, Jerzykowska O, Rozwadowska N, Grygielska B, Majewski M, et al. Percutaneous transvenous transplantation of autologous myoblasts in the treatment of postinfarction heart failure: the Pozan trial. *Eur Heart J.* 2004;25:264.
55. Tobis JM, Mallery JA, Gessert J, Griffith J, Mahon D, Bessen M, et al. Intravascular ultrasound cross-sectional arterial imaging before and after balloon angioplasty in vitro. *Circulation.* 1989;80:873-82.
56. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation.* 1990;81:1575-85.
57. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR Jr, Tajik AJ, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro

- validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:145-54.
58. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002;106:2200-6.
 59. Thieme T, Wernecke KD, Meyer R, Brandenstein E, Habedank D, Hinz A, et al. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1-6.
 60. Baraga JJ, Feld MS, Rava RP. In situ optical histochemistry of human artery using near infrared Fourier transform Raman spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:3473-7.
 61. Romer TJ, Brennan JF 3rd, Fitzmaurice M, Feldstein ML, Deinum G, Myles JL, et al. Histopathology of human coronary atherosclerosis by quantifying its chemical composition with Raman spectroscopy. *Circulation*. 1998;97:878-85.
 62. Schaar JA, Regar E, Mastik F, McFadden EP, Saia F, Disco C, et al. Incidence of high-strain patterns in human coronary arteries: assessment with three-dimensional intravascular palpography and correlation with clinical presentation. *Circulation*. 2004;109:2716-9.
 63. Schaar JA, De Korte CL, Mastik F, Strijder C, Pasterkamp G, Borsma E, et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation*. 2003;108:2636-41.
 64. De Korte CL, Van der Steen AF, Cespedes EI, Pasterkamp G. Intravascular ultrasound elastography in human arteries: initial experience in vitro. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24:401-8.
 65. Schneiderman JWR, Weiss A, Smouha E, Muchnik L, Chen-Zion M, Golan E, et al. Detection of vulnerable plaques in ex-vivo human aortas with novel intravascular magnetic resonance catheter. *Circulation*. [abstract]. 2002;106:II657.
 66. Schneiderman JWR, Weiss A, Smouha E, Muchnik L, Alexandrowicz G, Chen-Zion M, et al. Vulnerable plaque diagnosis by a self-contained intravascular magnetic resonance imaging probe in ex-vivo human in-situ coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:A59.
 67. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276-82.
 68. MKW L. A critical appraisal of the effects of fixation, dehydration and embedding of cell volume. En: Revel JP, Barnard T, Haggis GH, editors. *The science of biological specimen preparation for microscopy and microanalysis*. Scanning Electron Microscopy, AMF O'Hare IL 60666 1984; p. 61-70.
 69. Boyde A JS, Tamarin A. Dimensional changes during specimen preparation for scanning electron microscopy. *Scan Electron Microsc*. 1977:507-18.
 70. Fishbein MC, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation*. 1996;94:2662-6.
 71. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci*. 2000;77:347-56.
 72. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, Iftimia N, Takano M, Yabushita H, et al. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:972-9.
 73. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-5.
 74. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJ, Becker AE, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:655-62.
 75. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105:939-43.
 76. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:297-303.
 77. Tautz J, Pinnow E, Sullebarger JT, Basta L, Gursoy S, Lindsay J Jr, et al. Predictors of coronary arterial remodeling patterns in patients with myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1997;80:1352-5.
 78. Sabate M, Kay IP, De Feyter PJ, Van Domburg RT, Deshpande NV, Ligthart JM, et al. Remodeling of atherosclerotic coronary arteries varies in relation to location and composition of plaque. *Am J Cardiol*. 1999;84:135-40.
 79. Fuessl RT, Kranenberg E, Kiausch U, Baer FM, Sechtem U, Hopp HW. Vascular remodeling in atherosclerotic coronary arteries is affected by plaque composition. *Coron Artery Dis*. 2001;12:91-7.
 80. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000;343:915-22.
 81. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106:804-8.
 82. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1284-8.
 83. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J*. 2004;25:1077-82.
 84. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation*. 2002;105:2000-4.