

## Nuevas tendencias en la evaluación de la placa vulnerable mediante técnicas de cateterismo

Gastón A. Rodríguez-Granillo, Evelyn Regar, Johannes A. Schaar y Patrick W. Serruys

Interventional Cardiology. Thoraxcenter. Erasmus MC. Rotterdam. Países Bajos.

La muerte súbita y los síndromes coronarios agudos son, frecuentemente, manifestaciones iniciales de la cardiopatía isquémica. Estudios post mórtem han indicado que la composición de las placas ateromatosas es un factor determinante para la predisposición de las lesiones coronarias a la rotura y el subsiguiente evento clínico. La mayor parte de estos eventos está relacionada con la rotura de placas ateromatosas situadas en lesiones hemodinámicamente no significativas. La detección de estas placas no obstructivas, pero ricas en lípidos, podría tener un gran impacto en la prevención del infarto y la muerte súbita. Actualmente, hay diversas técnicas intravasculares capaces de evaluar distintos determinantes de vulnerabilidad coronaria localmente, tales como el tamaño del core lipídico, el grosor y la inflamación de la cápsula fibrosa y el remodelamiento positivo.

Mediante la conducción de estudios prospectivos, estas nuevas modalidades poseen el potencial para proveer *in vivo* información acerca de la fisiopatología de la historia natural de la aterosclerosis coronaria.

**Palabras clave:** *Placa vulnerable. Enfermedad coronaria. Técnicas intravasculares.*

### New Insights Towards Catheter-Based Identification of Vulnerable Plaque

Sudden cardiac death or unheralded acute coronary syndromes are common initial manifestations of coronary atherosclerosis and most such events occur at sites of non-flow limiting coronary atherosclerosis. Autopsy data suggests that plaque composition is a key determinant of the propensity of atherosclerotic lesions to provoke clinical events. Most of these events are related to plaque rupture and subsequent thrombotic occlusion at the site of non-flow limiting atherosclerotic lesions in epicardial coronary arteries. Detection of these non-obstructive, lipid rich, high-risk plaques may have an important impact on the prevention of acute myocardial infarction and sudden death. Currently, there are several intravascular tools capable of locally evaluating determinants of plaque vulnerability such as the size of the lipid core, thickness of the fibrous cap, inflammation within the cap and positive remodeling. These new modalities have the potential to provide insights into the pathophysiology of the natural history of coronary plaque by means of prospective studies.

**Key words:** *Vulnerable plaque. Coronary artery disease. Intravascular techniques.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países occidentales<sup>1</sup>. A pesar de los grandes avances que se han efectuado en el tratamiento y el diagnóstico de los pacientes con enfermedad coronaria, hoy día todavía hay un elevado número de personas aparentemente sanas

que fallecen de forma súbita debido a esta enfermedad sin haber presentado sintomatología con anterioridad<sup>2,3</sup>. La mayor parte de estos episodios se debe a la rotura de una placa de ateroma, con la oclusión trombótica subsiguiente, en una zona de las arterias coronarias epicárdicas con lesiones ateroscleróticas no limitantes del flujo<sup>4,5</sup>. Además, la rotura silente de la placa y el proceso subsiguiente de curación aceleran el propio crecimiento de la placa y son procesos que se observan con mayor frecuencia en arterias con una estenosis luminal no severa<sup>6</sup>.

Según los datos obtenidos en estudios histológicos, la composición de la placa de ateroma desempeña un papel clave en la patogenia de la oclusión arterial, con independencia de la intensidad de la estenosis subyacente<sup>5</sup>.

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

## OBJETIVO DE VISUALIZACIÓN: EL FIBROATEROMA CON CÁPSULA FINA

Recientemente, en estudios retrospectivos se han definido las características morfológicas y de composición de la placa que hacen que ésta muestre tendencia a la rotura<sup>7,8</sup>. Esta información ha dado lugar a una nueva clasificación de las lesiones coronarias en la que se recogen, de una manera más detallada, los aspectos referentes a la progresión de la placa<sup>8</sup>.

Las lesiones de fibroateroma de cápsula fina (FACF), que representan las lesiones de mayor prevalencia que anteceden a la rotura de la placa, están constituidas por una zona central ateromatosa rica en lípidos, una cubierta fibrosa fina ( $\leq 65 \mu\text{m}$ ), infiltrada por macrófagos y linfocitos, y una cantidad escasa de células musculares lisas; además, presentan una remodelación expansiva<sup>8,9</sup>.

La detección de estas placas de ateroma no obstructivas, con abundantes lípidos y de riesgo alto, puede influir de manera importante en la prevención de los cuadros de infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte súbita.

Aunque la coronariografía puede identificar las lesiones obstructivas y complejas<sup>10</sup>, ofrece únicamente una imagen de la luz coronaria, pero no permite visualizar la pared arterial. Así, no es posible valorar características importantes, como la remodelación del vaso o la composición de la placa. Recientemente, en un estudio necroscópico se han evaluado diversos aspectos geométricos de la pared vascular y se ha demostrado la presencia de una relación entre las alteraciones locales del tamaño del vaso y la estabilidad de la placa<sup>11</sup>.

En la actualidad se dispone de varias herramientas intravasculares que permiten evaluar localmente diversos determinantes de la vulnerabilidad de la placa, como el tamaño de la zona central lipídica, el grosor de la cubierta fibrosa, la infiltración inflamatoria de la cubierta y la remodelación positiva.

En un estudio reciente se ha propuesto un grosor crítico  $< 65 \mu\text{m}$  para la cubierta de la placa, según datos de histomorfometría post mórtem<sup>12</sup>. No obstante, el umbral *in vivo* para definir como fina una cubierta fi-

brosa posiblemente sea  $> 65 \mu\text{m}$  debido a varias razones. En primer lugar, se ha demostrado que durante la fijación histológica se produce una retracción general del tejido que es inevitable y que se debe a los procesos de deshidratación<sup>13,14</sup>. Además, el estrés circunferencial en el borde luminal de la placa aumenta de manera crítica cuando el grosor de su cubierta es inferior a aproximadamente  $150 \mu\text{m}$ <sup>15</sup>.

En este artículo se resume la situación actual de las técnicas de imagen que pueden definir las características de las placas vulnerables *in vivo* (tabla 1) y que pueden ayudar en la estratificación del riesgo en los pacientes individuales, guiando en última instancia las estrategias preventivas sistémicas y locales<sup>9,16-20</sup>.

## ECOGRAFÍA INTRAVASCULAR

La ecografía intravascular (EIV) en escala de grises es una herramienta diagnóstica de carácter invasivo que ofrece una visualización tomográfica de las arterias coronarias con alta resolución y en tiempo real. Por tanto, esta técnica permite evaluar la morfología, la severidad y la extensión de la placa coronaria.

La EIV es actualmente la única modalidad de imagen que puede ofrecer información *in vivo* respecto de las modificaciones cronológicas en el tamaño de la placa aterosclerótica<sup>21</sup>.

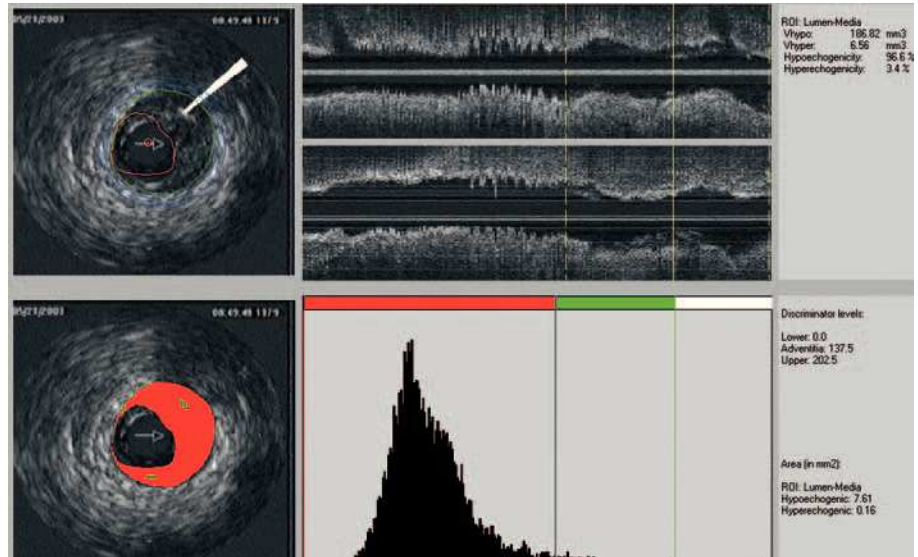
La caracterización cualitativa de la placa está basada en la ecogenicidad de la señal de ultrasonidos recibida, de manera que las zonas ecolúcidas corresponden a tejidos ricos en lípidos, mientras que las estructuras con una elevada capacidad de reflejar los ultrasonidos y con sombra acústica posterior corresponden a tejido calcificado. No obstante, la caracterización de la placa mediante la interpretación visual de la EIV en escala de grises es imprecisa, especialmente en el caso de las placas heterogéneas y ricas en lípidos<sup>22</sup>.

La resolución axial se limita a  $100\text{-}200 \mu\text{m}$ , lo que reduce las posibilidades de detectar las placas con cubierta fibrosa fina. En cualquier caso, y por las razones ya mencionadas, consideramos que el umbral para definir como fina una cubierta fibrosa debe ser  $> 65 \mu\text{m}$ .

TABLA 1. Comparación de las técnicas basadas en cateterismo para la detección de las características individuales de la placa vulnerable

Técnica	Detección de la cubierta fina	Inflamación	Zona central lipídica	Remodelación
Ecografía intravascular	+	-	+	+++
Ecogenicidad	-	-	+	-
Palpografía	++	++	+	-
Histología virtual	++	-	+++	+++
Tomografía con coherencia óptica	+++	+	+	-
Termografía	-	+++	-	-
Angioscopia	-	-	++	-
Resonancia magnética intravascular	-	-	++	-
Espectroscopia	-	++	++	-

**Fig. 1.** Ecogenicidad de la ecografía intravascular: la adventicia queda definida como el tejido que se sitúa fuera de la lámina elástica externa. Se calculan el valor medio y la desviación estándar en todos los píxeles no sombreados correspondientes a la adventicia. Para comprobar la idoneidad del estudio se crea una curva de distribución normal basada en el histograma de los mismos valores correspondientes a la media y la desviación estándar. Las zonas hipoecogénicas aparecen en color rojo, mientras que las hiperecogénicas aparecen en color verde.



La detección de placas vulnerables mediante EIV está basada en una serie de casos aislados que han sido publicados en la bibliografía<sup>23-26</sup>. En estos estudios se describen las características morfológicas de placas que ya han presentado rotura, pero no se considera la detección prospectiva de las placas con tendencia a la rotura. De todas maneras, en un estudio prospectivo se demostró que las placas excéntricas grandes que presentan una zona ecolúcida en la EIV muestran un riesgo mayor de inestabilidad a pesar de la preservación del área luminal en el momento del estudio inicial<sup>27</sup>.

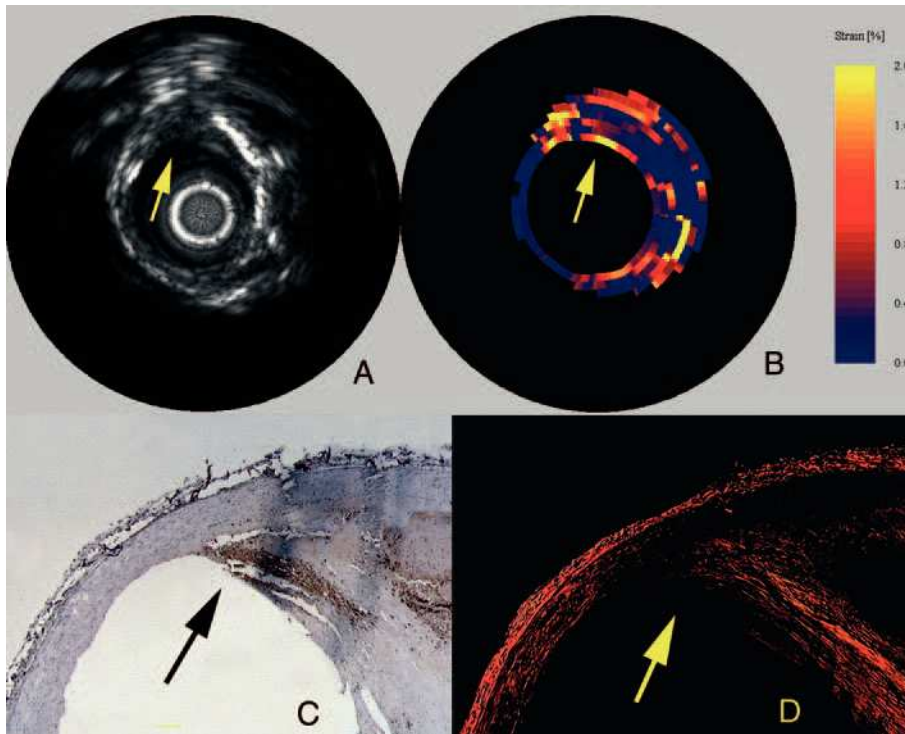
## FUNCIÓN DEL REMODELADO VASCULAR

El remodelado vascular fue descrito por Glagov et al<sup>28</sup> como un aumento de tamaño compensador de las arterias coronarias en respuesta al incremento en el área de la placa. En varios estudios se ha demostrado que los vasos con remodelado positivo se acompañan de un aumento en las concentraciones de los marcadores de la inflamación, muestran zonas centrales lipídicas de mayor tamaño y presentan un intenso adelgazamiento de la capa media<sup>11,29,30</sup>. Este concepto ha dado lugar a una teoría dinámica en la que los vasos también pueden presentar retracción en respuesta al crecimiento de la placa<sup>31</sup>. Esta modalidad de remodelado se ha correlacionado con un fenotipo y unas manifestaciones clínicas de carácter más estable<sup>11,29,32,33</sup>. Recientemente se ha evaluado mediante EIV la relación entre el remodelado vascular y la composición de la placa<sup>34-36</sup>. En estos estudios, el índice de remodelado en las lesiones blandas fue significativamente mayor que el de las lesiones fibrosas/mixtas y calcificadas<sup>34-36</sup>. No obstante, cabe destacar que en la mayor parte de los estudios en los que se ha evaluado este fenómeno se ha utilizado un diseño de tipo transversal. Debido a que la aterosclerosis es habitualmente una enfermedad difusa,

no está garantizada la detección de una zona de referencia sin evidencia de aterosclerosis. Por tanto, no es posible descartar la presencia de un remodelado inicial en la zona de referencia.

## VALORACIÓN CUANTITATIVA DE LA ECOGENICIDAD MEDIANTE ECOGRAFÍA INTRAVASCULAR

Nuestro grupo ha desarrollado recientemente un programa informático de análisis de los valores de la escala de grises para la caracterización de la placa<sup>37</sup>. Según el nivel medio de brillo de la adventicia, la placa se clasifica como más (hiperecogénica) o menos brillante (hipoecogénica) en relación con la adventicia (fig. 1). El porcentaje de placa hipoecogénica se calcula en toda la región de interés y en los cortes en los que aparece una placa significativa. En la circulación carotídea, la ecogenicidad de la placa determinada por medios no invasivos se ha relacionado con sus componentes histológicos<sup>38-41</sup>. Además, la ecotransparencia de la placa carotídea (ecogenicidad baja) se ha asociado con la aparición de complicaciones neurológicas futuras<sup>42-44</sup>. La caracterización de la placa mediante EIV en la circulación coronaria requiere una evaluación invasiva y se ha llevado a cabo con menos frecuencia. En un estudio reciente se ha demostrado que el tratamiento con atorvastatina da lugar a modificaciones cuantificables en la ecogenicidad de la placa coronaria, compatibles con cambios en la composición de la placa<sup>45</sup>. Estos hallazgos ofrecen una explicación potencial para la eficacia clínica de las estatinas a pesar de que su efecto sobre el volumen de la placa sea escaso<sup>21,46</sup>. Actualmente se están realizando estudios *ex vivo* y ensayos clínicos para validar los datos aportados por esta técnica.



**Fig. 2.** Placa vulnerable evaluada mediante ecografía intravascular (A), elastograma B), tinción de macrófagos (C) y tinción del colágeno (D). En el elastograma se muestra una placa vulnerable indicada por una zona altamente deformable en la superficie. En el estudio histológico correspondiente se observan una cantidad elevada de macrófagos (C), una cubierta fina (D) y una zona de acumulación de lípidos (LP). Tomada de Schaar et al<sup>19</sup>. Reproducida con autorización de Lippincott & Wilkins.

### Elastografía y palpografía por ecografía intravascular

Una característica morfológica importante de la placa vulnerable es la acumulación excéntrica de una zona necrótica con abundantes lípidos y que se localiza en el interior de la pared vascular, separada de la luz por una cubierta fibrosa fina. Esta observación ha dado lugar a la hipótesis de que las lesiones vulnerables podrían presentar propiedades mecánicas diferentes de las correspondientes a las lesiones estables crónicas. La elastografía y la palpografía intravascular son técnicas que permiten la evaluación de las propiedades tisulares mecánicas locales<sup>19,47</sup>.

Para una presión definida, los componentes de un tejido blando (ricos en lípidos) muestran una deformación mayor que los componentes de un tejido duro (fibrosos-calcificados)<sup>48</sup>. En las arterias coronarias, el tejido de interés es la pared vascular, mientras que la presión arterial con sus cambios fisiológicos durante la sístole y la diástole se utiliza como fuerza de estimulación. Así, se comparan las imágenes obtenidas con diferentes grados de presión, con objeto de determinar la compresión tisular local. La presión radial sobre el tejido se calcula mediante técnicas de correlación cruzada en función de la señal de radiofrecuencia, y se puede mostrar como una imagen tras la codificación de los colores<sup>48</sup>. En recientes estudios necroscópicos efectuados con arterias coronarias humanas se han evaluado la sensibilidad y la especificidad de estas técnicas para detectar las placas vulnera-

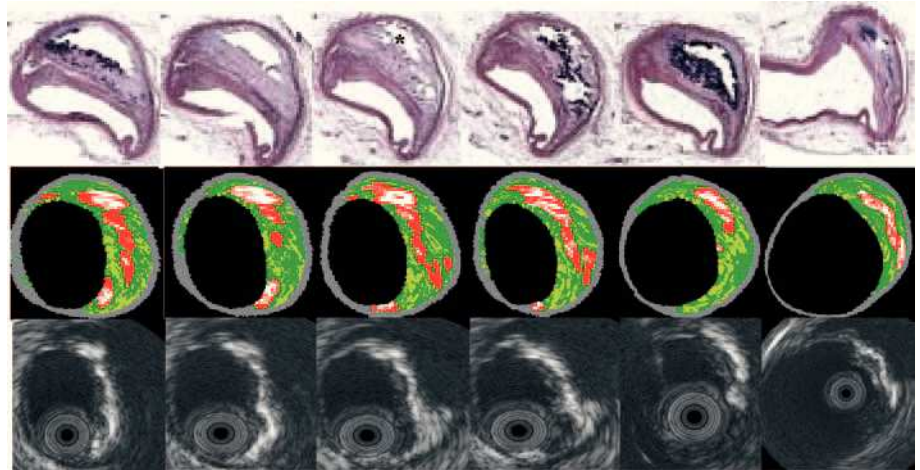
bles; los porcentajes de sensibilidad y especificidad observados han sido del 88 y el 89%, respectivamente (fig. 2)<sup>19</sup>. Además de los estudios *ex vivo*, también se han efectuado estudios *in vivo* para evaluar estas técnicas, con la demostración de que la palpografía detecta una alta incidencia de placas deformables en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Además, el número de lesiones altamente deformables se ha correlacionado con las manifestaciones clínicas y con las concentraciones de proteína C reactiva<sup>47</sup>.

La limitación principal de la técnica es su dependencia de la calidad y la estabilidad de la señal de la presión coronaria. Por ello, sus resultados podrían ser poco valorables en situaciones con una frecuencia cardíaca elevada y alteraciones del ritmo cardíaco.

### Histología virtual

La EIV en escala de grises tiene un valor limitado para la identificación de los componentes específicos de la placa<sup>49</sup>. Generalmente, los tejidos fibrosos densos y calcificados muestran una gran ecorrefringencia, de manera que las áreas calcificadas pueden ser sobrestimadas. Por otra parte, las placas con una ecogenicidad baja se consideran «blandas» o ricas en lípidos. No obstante, la precisión de la EIV en escala de grises para la discriminación entre los lípidos y el tejido fibroso es limitada debido a que, además de presentar grandes cantidades de lípidos extracelulares (áreas de baja ecogenicidad), la zona central lipídica contiene





**Fig. 3.** Cortes histológicos seriados de un vaso coronario. Los paneles intermedio e inferior muestran la correlación cruzada entre el sistema Histología Virtual® y la ecografía intravascular en escala de grises, respectivamente. Las regiones calcificadas, fibrosas, fibrolipídica y lipídicas aparecen con los colores blanco, verde, verdoso-amarillo y rojo, respectivamente.

cristales de colesterol, restos necróticos y microcalcificaciones (áreas de elevada ecogenicidad)<sup>8</sup>.

Recientemente se ha introducido la técnica de la histología virtual (EIV-Virtual Histology® [EIV-VH], Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, CA) que utiliza el sustrato (análisis de la región de frecuencia) de los datos de radiofrecuencia (RF) de la EIV, más que el análisis de la envolvente (amplitud) de la señal; con esta técnica ha sido posible realizar una evaluación objetiva y precisa de la composición de la placa coronaria en estudios sobre segmentos coronarios humanos explantados<sup>20</sup>.

La EIV-VH realiza el análisis espectral de los datos de radiofrecuencia de la EIV para construir mapas tisulares que clasifican la placa en cuatro componentes principales. En estudios preliminares *in vitro* se ha demostrado que la placa presenta cuatro componentes histológicos (tejido fibroso, tejido fibrolipídico, zona central lipídica y calcio) que se correlacionan con un espectro específico de la señal de RF<sup>20,50</sup>. A estos distintos componentes de la placa se les asignan diferentes códigos de color. Las regiones calcificadas, fibrosas, fibrolipídicas y lipídicas aparecen en colores blanco, verde, verdoso-amarillento y rojo, respectivamente (fig. 3).

Los estudios realizados mediante EIV no han permitido demostrar de manera concluyente la regresión de la placa con el tiempo<sup>21,51,52</sup>. Sin embargo, la EIV-VH permite realizar un seguimiento de la progresión de la enfermedad no solamente en relación con su volumen, sino también con respecto a su composición<sup>53</sup>. Además, esta herramienta también podría ser útil para evaluar el efecto de las intervenciones terapéuticas, tanto convencionales como más novedosas.

En lo que se refiere a la detección de la placa vulnerable, la EIV-VH ofrece una evaluación precisa y cuantitativa de dos de las características principales de la lesión FACH: la zona central lipídica y el remodelado positivo.

La limitación principal de esta técnica es que no permite detectar la cápsula fibrosa fina. No obstante, tal como ya se ha mencionado, consideramos que el umbral para definir como fina una cubierta fibrosa debería ser  $> 65 \mu\text{m}$ .

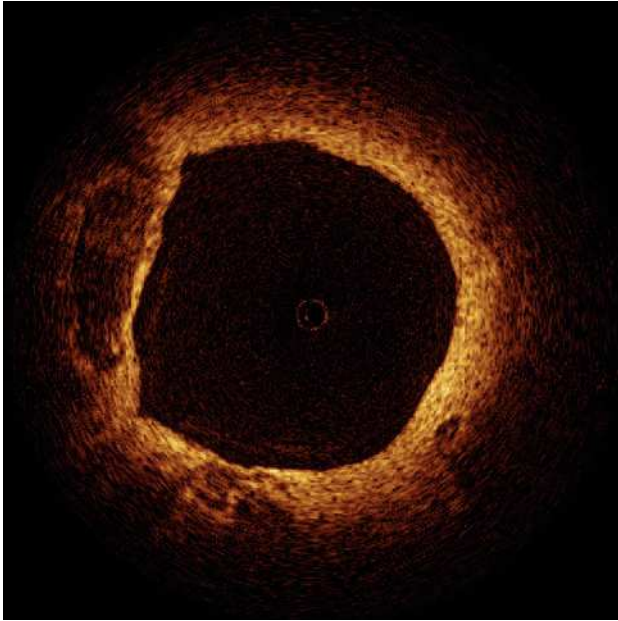
### Tomografía con coherencia óptica

La tomografía con coherencia óptica (TCO) es una técnica que ofrece imágenes de alta resolución (resolución axial de  $15 \mu\text{m}$ ) de los sistemas biológicos<sup>54</sup>. Así, la TCO tiene capacidad para visualizar la cubierta fibrosa fina *in vivo* y en tiempo real. La TCO está basada en la luz casi infrarroja de baja coherencia que es emitida por un diodo con superluminiscencia. En la parte central se utiliza una longitud de onda de aproximadamente  $1.300 \text{ nm}$  debido a que permite minimizar la absorción de energía del haz luminoso causada por las proteínas, el agua, la hemoglobina y los lípidos. Las ondas luminosas son reflejadas por las microestructuras internas que se encuentran en los tejidos biológicos a consecuencia de sus diferentes índices ópticos.

En estudios de experimentación animal y necroscópicos se ha demostrado la precisión de la TCO en comparación con la histología<sup>55-57</sup>. En estos estudios se ha observado que la TCO puede detectar estructuras arteriales, tanto normales como patológicas (fig. 4)<sup>57</sup>. Los datos más recientes obtenidos *in vivo* demuestran que la TCO puede diferenciar distintos tipos de placa, con la posibilidad de detectar la presencia de macrófagos en las placas ateroscleróticas<sup>58,59</sup>.

En nuestra experiencia, en los pacientes programados para intervención coronaria percutánea (ICP) se pueden visualizar las lesiones FACH con zonas centrales necróticas de baja reflectividad revestidas por una cubierta fibrosa fina (media,  $50 \mu\text{m}$ ) altamente refringente<sup>60</sup>.

La elevada resolución de la TCO ofrece la posibilidad de detectar lesiones FACH en pacientes vivos<sup>59,60</sup>.



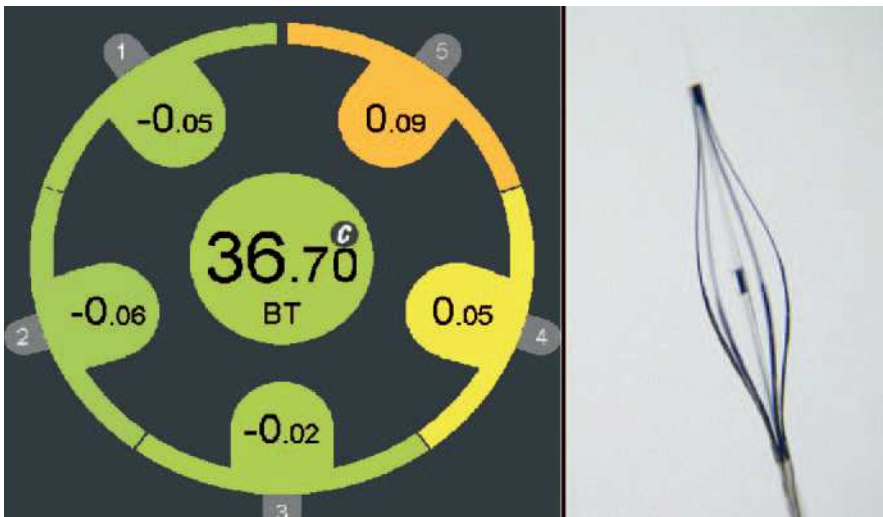
**Fig. 4.** Imagen de tomografía con coherencia óptica correspondiente a una lesión no significativa en la que se observa un vaso en «que-so gruyer» que indica la presencia de un fibroateroma con cápsula fina.

Sin embargo, la TCO está limitada por su penetración relativamente superficial, que dificulta la visualización de toda la pared vascular en el caso de los vasos de calibres intermedio y grande, así como por la necesidad de eliminar la sangre de la arteria durante el estudio, con la aparición de una isquemia transitoria en la región evaluada.

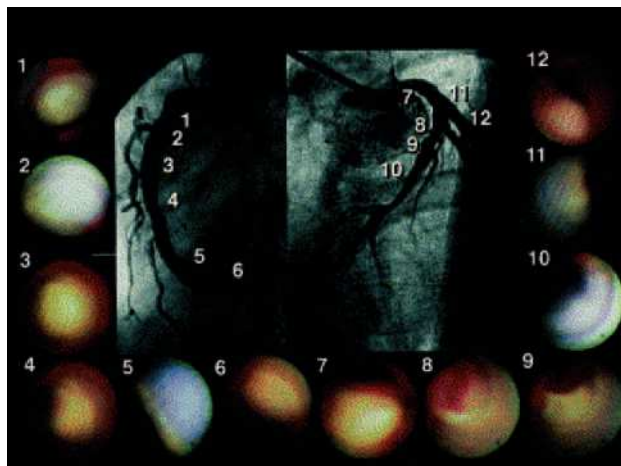
### Termografía intravascular

El fundamento para determinar la temperatura vascular es la observación de que la aterosclerosis se acompaña de inflamación. Las placas vulnerables se

han asociado con un incremento de la actividad de los macrófagos, el metabolismo y la inflamación<sup>61</sup>. Según estos hallazgos se ha propuesto la hipótesis de que estos macrófagos «activados» producen energía térmica que podría ser detectada en la superficie de las lesiones ateroscleróticas. Los métodos invasivos más importantes para ello son la termografía por infrarrojos y la termografía con termistor (sensor de contacto) (fig. 5). Los métodos termográficos de contacto parecen ser los mejores en el momento presente, debido principalmente a las dificultades para que la radiación infrarroja atravesase el flujo sanguíneo y permita detectar la temperatura de la pared vascular. En un estudio de pequeña envergadura realizado en 19 pacientes con angina estable, angina inestable e IAM se demostró la heterogeneidad de la temperatura en las placas coronarias ateroscleróticas humanas<sup>62</sup>. La temperatura intracoronaria se evaluó mediante un catéter dedicado. En la mayor parte de los segmentos coronarios con placas ateroscleróticas se observó un aumento de la temperatura, en comparación con los segmentos coronarios en los que la pared vascular era normal. Las diferencias de temperatura entre la placa aterosclerótica y el vaso normal aumentaron progresivamente desde los pacientes con angina estable hasta los pacientes con IAM, con una diferencia de temperatura máxima respecto a la temperatura basal de  $1,5 \pm 0,7$  °C. En cualquier caso, hay algunos estudios publicados y no publicados en los que se han obtenido resultados parcialmente contradictorios con otros dispositivos de termografía (cesta circular o brazos autoexpandibles) que demuestran una heterogeneidad mucho menor en la distribución de la temperatura. La explicación más probable para estas observaciones discrepantes referentes a los cambios de temperatura podría estar relacionada con la diferencia en el diseño de los catéteres y por la diferente alteración del flujo coronario.



**Fig. 5.** Catéter de termografía dedicado con cinco sensores térmicos en contacto con la pared vascular; se observa una heterogeneidad significativa en las mediciones compatible con el aumento en la actividad de los macrófagos, el metabolismo y la inflamación.



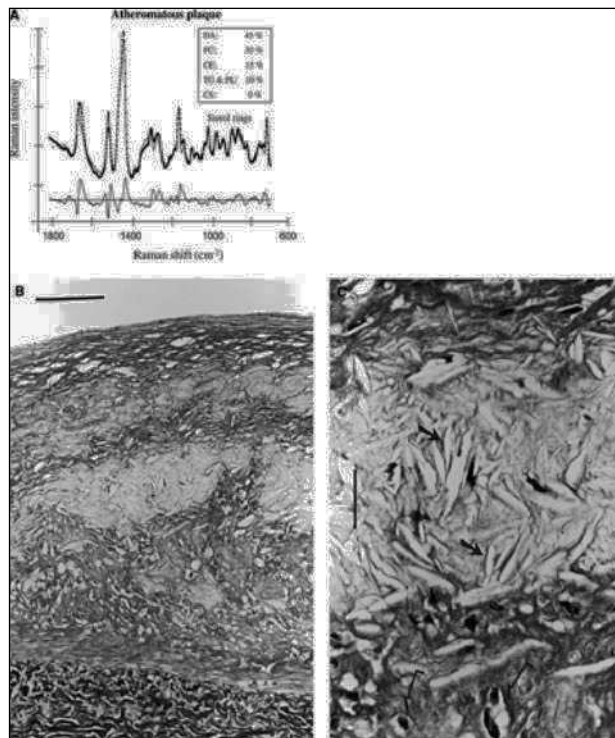
**Fig. 6.** Paciente con infarto miocárdico anterior. Imágenes angioscópicas de la lesión causante (8 y 9) y de todas las placas amarillas en segmentos arteriales distintos del que contiene la lesión causante. Se detectó un trombo sobre la placa amarilla en el segmento que contiene la lesión causante. Tomada de Asakura et al<sup>70</sup>. Reproducida con la autorización de ©2001 American College of Cardiology Foundation.

Estos hallazgos preliminares de las características térmicas de las placas ateroscleróticas parecen prometedores. No obstante, la evaluación precisa de la temperatura requiere el contacto directo de los sensores térmicos con la pared vascular, lo que conlleva un riesgo potencial de lesión endotelial. Además, el efecto de enfriamiento causado por el flujo sanguíneo podría dificultar la interpretación de los datos numéricos<sup>63</sup>.

## Angioscopia

Esta técnica permite una visualización directa y en tiempo real de las placas coronarias (fig. 6). La validación *ex vivo* de la angioscopia ha sido realizada por Thieme et al<sup>64</sup>, que compararon las observaciones angioscópicas con las muestras histológicas obtenidas mediante aterectomía coronaria. En este estudio, las placas amarillas se relacionaron con las lesiones ateromatosas. Estos hallazgos fueron confirmados en estudios clínicos en los que las placas ricas en lípidos y con tendencia a la rotura fueron detectadas con mayor facilidad mediante la angioscopia en forma de placas amarillas, además de que fueron más frecuentes en los pacientes con síndrome coronario agudo<sup>65</sup>. Por otra parte, la angioscopia ha dado lugar a resultados sorprendentes en la predicción de los SCA<sup>65</sup>.

A pesar de estos resultados prometedores, la angioscopia solamente evalúa la superficie luminal de la capa íntima. Así, no aborda las características clave de las lesiones FACH, como el grosor de la cubierta, el contenido de la zona central lipídica y la remodelación. Además, para una adecuada visualización es preciso eliminar la sangre del interior del vaso, con la consiguiente isquemia transitoria en la región evaluada.



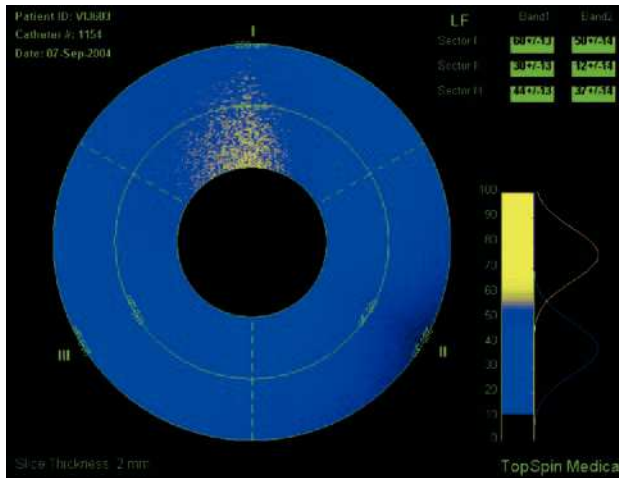
**Fig. 7.** Espectro Raman de una placa ateromatosa y ajuste del modelo (A). En comparación con la fibroplasia intimal, el incremento de los pesos relativos de los componentes químicos FC y CE corresponde a la presencia de una zona central ateromatosa situada bajo una cubierta fibrosa (B, la barra indica 100 µm). En la zona central ateromatosa se puede observar la abundancia de células espumosas cargadas de lípidos (flechas blancas) y de hendiduras correspondientes a cristales de colesterol (flechas negras) (C, la barra indica 25 µm). Tomada de Romer et al<sup>67</sup>. Reproducida con autorización de Lippincott Williams & Wilkins.

## ESPECTROSCOPIA RAMAN

La espectroscopia Raman es una técnica que permite definir la composición química a través del efecto Raman<sup>66</sup>. Este efecto se genera cuando la luz incidente induce la excitación de diversas moléculas de la muestra tisular, causando una dispersión de la luz con longitudes de onda diferentes. Esta modificación de la longitud de onda, denominada «efecto Raman», depende de los componentes químicos de la muestra tisular. De esta manera, la espectroscopia Raman puede ofrecer información cuantitativa de la composición molecular de una muestra<sup>67</sup>. El espectro obtenido requiere un posprocesamiento para diferenciar los componentes de la placa (fig. 7). En estudios *in vitro* se ha demostrado que los algoritmos diagnósticos permiten la clasificación del tejido arterial coronario en 3 categorías: no aterosclerótico, placas no calcificadas y placas calcificadas<sup>67</sup>.

Las limitaciones principales de esta técnica son la imposibilidad de conseguir información geométrica, la escasa profundidad de penetración (1,0 a 1,5 mm) y la absorbancia de la luz láser por parte de la sangre.





**Fig. 8.** Resonancia magnética intravascular de un vaso coronario en el que la composición de la placa aparece codificada en colores: el amarillo corresponde a un contenido lipídico elevado en la región de interés, mientras que el azul corresponde a un contenido lipídico bajo (fibrosis).

## RESONANCIA MAGNÉTICA INTRAVASCULAR

La resonancia magnética intravascular (RMI) es otro posible abordaje para determinar la composición de la placa según las propiedades de difusión del tejido analizado. La RM puede determinar la presencia de lípidos en el interior de la pared arterial. La tecnología actual de la RMI consiste en una sonda de RM que puede realizar la evaluación secuencial de diferentes sectores vasculares. Se determina el contenido lipídico en un sector y los datos aparecen codificados en colores (el color amarillo corresponde a un contenido lipídico elevado de la región de interés y el color azul a un contenido lipídico bajo; fig. 8).

El sistema RMI ha sido evaluado *ex vivo* en tejido carotídeo, tejido aórtico y arterias coronarias humanas para correlacionar los hallazgos en la RM con los hallazgos histológicos. En estudios efectuados *ex vivo* sobre tejido aórtico, la RMI determinó correctamente los resultados histológicos en 15 de 16 casos aórticos, mientras que en arterias coronarias evaluadas *ex vivo* pudo establecer correctamente las lesiones, incluido el diagnóstico de tres lesiones de FACH<sup>68,69</sup>. Actualmente se está realizando un ensayo clínico multicéntrico para determinar la idoneidad *in vivo* de esta técnica.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Anteriormente se había demostrado que en los SCA hay un proceso de inestabilidad multifocal<sup>26,70</sup>. Rioufol et al<sup>26</sup> observaron que en los pacientes con SCA se detecta una zona de rotura de placa alejada de la lesión causante en el 80% de los casos, diferente de la arteria que contiene la lesión causante en el 71% de los casos y con afectación de dos arterias distintas de la que contiene lesión causante en el 12,5% de los casos.

El elevado número de lesiones de alto riesgo que se detecta en todo el árbol coronario mediante angiografía<sup>71</sup>, angioscopia<sup>70</sup>, EIV<sup>26</sup> y palpografía<sup>47</sup>, además de la impredecibilidad de la evolución de estas lesiones y de la incertidumbre respecto de las características de la placa vulnerable que podrían dar lugar posteriormente a la aparición de complicaciones isquémicas mortales y no mortales, sugiere que las estrategias preventivas de carácter local podrían no ser económicamente rentables.

Sin embargo, las placas «amarillas» de riesgo alto identificadas mediante angioscopia en los pacientes estables predicen la aparición de complicaciones isquémicas<sup>65</sup>. Por tanto, la administración intensiva de estatinas podría ser un abordaje sistémico razonable para «enfriar» la «carga» inflamatoria.

Aunque enormemente prometedoras, las técnicas basadas en cateterismo requieren una validación más sólida, así como el desarrollo de un modelo apropiado de placa vulnerable. Además, estas técnicas abordan las arterias coronarias de manera localizada, mientras que la inflamación se distribuye de manera difusa en todo el árbol coronario<sup>72</sup>.

Estas nuevas modalidades tienen el potencial de ofrecer información fisiopatológica en los estudios sobre la evolución de la placa coronaria. Además, pueden proporcionar criterios de valoración alternativos. Por último, la combinación de las nuevas técnicas de imagen con la evaluación de los biomarcadores circulantes podría desempeñar un papel para refinar la estratificación del riesgo de los pacientes, ofreciendo finalmente la posibilidad de evaluar el efecto de las intervenciones farmacológicas convencionales o novedosas, así como de sus mecanismos de acción<sup>53</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001;104:2855-64.
2. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T. Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation*. 1975;51:606-13.
3. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-71.
4. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:56-62.
5. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78:1157-66.
6. 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.



7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Ambrose JA. Prognostic implications of lesion irregularity on coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:675-6.
11. 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.
12. 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.
13. Lee MKW. 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; 1984. p. 61-70.
14. Boyde AJS, Tamarin A. Dimensional changes during specimen preparation for scanning electron microscopy. *Scan Electron Microsc*. 1977:507-18.
15. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res*. 1992;71:850-8.
16. Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Tanabe K, Degertekin M, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for coronary narrowings < 50% in diameter. *Am J Cardiol*. 2004; 94:112-4.
17. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:604-9.
18. Moreno PR, Muller JE. Detection of high-risk atherosclerotic coronary plaques by intravascular spectroscopy. *J Interv Cardiol*. 2003;16:243-52.
19. 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.
20. 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.
21. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
22. Peters RJ, Kok WE, Havenith MG, Rijsterborgh H, Van der Wal AC, Visser CA. Histopathologic validation of intracoronary ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994;7:230-41.
23. Ge J, Haude M, Gorge G, Liu F, Erbel R. Silent healing of spontaneous plaque disruption demonstrated by intracoronary ultrasound. *Eur Heart J*. 1995;16:1149-51.
24. Jeremias A, Ge J, Erbel R. New insight into plaque healing after plaque rupture with subsequent thrombus formation detected by intravascular ultrasound. *Heart*. 1997;77:293.
25. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J, Gorge G, Haude M, Baumgart D, et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart*. 1999;81:621-7.
26. 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.
27. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:106-11.
28. 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.
29. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105:939-43.
30. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:297-303.
31. Pasterkamp G, Wensing PJ, Post MJ, Hillen B, Mali WP, Borst C. Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation*. 1995;91:1444-9.
32. Smits PC, Pasterkamp G, Quarles van Ufford MA, Eefting FD, Stella PR, De Jaegere PP, et al. Coronary artery disease: arterial remodelling and clinical presentation. *Heart*. 1999;82:461-4.
33. Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, Setsuda M, Nakajima K, Tamada H, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:63-9.
34. Tauth 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.
35. 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.
36. Fuessl RT, Kranenberg E, Kiausch U, Baer FM, Sechtem U, Hopp HW. Vascular remodeling in atherosclerotic coronary arteries is affected by plaque composition. *Coronary Artery Dis*. 2001;12:91-7.
37. De Winter SA HI, Hamers R, De Feyter PJ, Serruys PWC, Roelandt JRTC, Bruining N. Computer assisted three-dimensional plaque characterization in ultracoronary ultrasound studies. *Comput Cardiol*. 2003;30:73-6.
38. El-Barghouty NM, Levine T, Ladva S, Flanagan A, Nicolaides A. Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11:414-6.
39. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation*. 1998;97:34-40.
40. Rasheed Q, Dhawale PJ, Anderson J, Hodgson JM. Intracoronary ultrasound-defined plaque composition: computer-aided plaque characterization and correlation with histologic samples obtained during directional coronary atherectomy. *Am Heart J*. 1995;129:631-7.
41. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Dal Bello B, Sommariva L, Mallus MT, et al. Correlation between high frequency intravascular ultrasound and histomorphology in human coronary arteries. *Heart*. 2001;85:567-70.
42. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypochoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular health study*. *Radiology*. 1998;208:649-54.
43. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*. 2001;104:68-73.
44. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation*. 2001;103:2171-5.

45. Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:387-92.
46. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
47. 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.
48. 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.
49. Peters RJ, Kok WE, Rijsterborgh H, Van Dijk M, Koch KT, Piek JJ, et al. Reproducibility of quantitative measurements from intracoronary ultrasound images. Beat-to-beat variability and influence of the cardiac cycle. *Eur Heart J*. 1996;17:1593-9.
50. Moore MP, Spencer T, Salter DM, Kearney PP, Shaw TR, Starkey IR, et al. Characterisation of coronary atherosclerotic morphology by spectral analysis of radiofrequency signal: in vitro intravascular ultrasound study with histological and radiological validation. *Heart*. 1998;79:459-67.
51. Von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Baumgart D, Schmermund A, Erbel R. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term ( $\geq 12$  months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation*. 2003;108:2757-62.
52. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Hozumi T, Morioka S, Yoshikawa J. Intravascular ultrasound analysis of reduction in progression of coronary narrowing by treatment with pravastatin. *Am J Cardiol*. 1997;79:1673-6.
53. Rodríguez-Granillo GA, Aoki J, Ong ATL, Valgimigli M, Van Mieghem CAG, Regar E, et al. Methodological considerations and approach to cross-technique comparisons using in vivo coronary plaque characterization based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis: insights from the Integrated Biomarker and Imaging Study (IBIS). *Int J Cardiovasc Inter*. En prensa 2005.
54. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci*. 2000;77:347-56.
55. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Boppart SA, Hee MR, Swanson EA, et al. Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 1996;77:92-3.
56. Patwari P, Weissman NJ, Boppart SA, Jesser C, Stamper D, Fujimoto JG, et al. Assessment of coronary plaque with optical coherence tomography and high-frequency ultrasound. *Am J Cardiol*. 2000;85:641-4.
57. Tearney GJ, Jang IK, Kang DH, Aretz HT, Houser SL, Brady TJ, et al. Porcine coronary imaging in vivo by optical coherence tomography. *Acta Cardiol*. 2000;55:233-7.
58. 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.
59. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftimia N, et al. *In vivo* characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*. 2005;111:1551-5.
60. Regar E SJ, Van der Giessen W, Van der Steen AF, Serruys PW. Real-time, in-vivo optical coherence tomography of human coronary arteries using a dedicated imaging wire. *Am J Cardiol*. 2002;90:H129.
61. Fuster V. Human lesion studies. *Ann NY Acad Sci*. 1997;811:207-24; discussion 224-5.
62. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected *in vivo*: a new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation*. 1999;99:1965-71.
63. Diamantopoulos L, Liu X, De Scheerder I, Krams R, Li S, Van Cleemput J, et al. The effect of reduced blood-flow on the coronary wall temperature. Are significant lesions suitable for intravascular thermography? *Eur Heart J*. 2003;24:1788-95.
64. 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.
65. Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, Morita T, Oshima T, Sasaki T, et al. Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am Heart J*. 1995;130:195-203.
66. 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.
67. 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.
68. 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 [abstract]. *Circulation*. 2002;Supl:657.
69. 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;41:59-60.
70. 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.
71. 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.
72. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002;347:5-12.