

Detección y tratamiento de la placa vulnerable

Efraín Gaxiola*

Resumen

Los avances en el entendimiento de la placa vulnerable y sus consecuencias, además de los nuevos abordajes diagnósticos crearán una oportunidad única para la prevención de los eventos cardiovasculares secundarios a la ruptura de la placa aterosclerosa. Actualmente los métodos no invasivos de imagen permiten identificar las obstrucciones coronarias pero su resolución aún no es suficiente para definir en forma precisa las características estructurales de los diferentes componentes de la placa aterosclerosa que ya han sido definidos por estudios de histopatología. Algunos métodos invasivos permiten ya definir las características morfológicas de la placa aterosclerosa: ultrasonido intravascular bidimensional y tridimensional e histología virtual, tomografía por coherencia óptica, resonancia magnética intravascular y angioscopia intracoronaria. El tratamiento de la placa que ocasiona síntomas requiere de un tratamiento focal pero la naturaleza sistémica de la aterosclerosis exige un tratamiento global para la estabilización de placas vulnerables y de esta manera prevenir la presentación de eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Placa vulnerable.

Key words: Vulnerable plaque.

Introducción

A pesar de los grandes avances observados en las tres últimas décadas en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad coronaria, las tasas de morbilidad persisten elevadas. En los Estados Unidos de Norteamérica ocurren cada año 500,000 muertes por enfermedad cardíaca y 600,000 infartos no fatales. Muchos de estos eventos ocurren súbitamente en pacientes (pts) sin enfermedad coronaria conocida y desafortunadamente ocurre

Summary

DETECTION AND TREATMENT OF VULNERABLE PLAQUE

Advances in the understanding of the role of vulnerable plaque coupled with novel diagnostic and therapeutic approaches create a unique opportunity for cardiovascular events prevention due to rupture of vulnerable plaques. Currently, non-invasive methods do not have enough resolution to identify vulnerable plaques, on the other hand, some invasive methods can define the morphological and anatomic characteristics of vulnerable plaques. These invasive methods include intravascular ultrasound and three dimensional intravascular ultrasound, virtual histology, optical coherence tomography, intravascular magnetic resonance and intracoronary angiography. Atherosclerotic plaques causing symptoms require local treatment but the systemic nature of the atherosclerotic process requires global therapeutic approach for the prevention of cardiovascular events.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77: S4, 178-184)

casi el mismo número de eventos en pts con enfermedad coronaria conocida que ya han tenido el beneficio del tratamiento óptimo actual incluyendo intervención coronaria percutánea (ICP) así como el uso de dosis altas de estatinas y agentes antiplaquetarios orales.¹

El paciente que ha tenido un evento coronario y que ha sido sometido a ICP de la lesión culpable, aun cuando no tenga lesiones estenóticas significativas en otras zonas del árbol coronario que pudieran obligar a su tratamiento al momento del

* Jefe de Hemodinámica del Instituto Cardiovascular de Guadalajara.

Correspondencia: Dr. Efraín Gaxiola. Avenida Hidalgo 930. Col. Artesanos, Guadalajara, 44290. Jalisco. Tel. (33) 3827 1668; (33) 3827 1669, Fax: (33) 3827 1679. E-mail: efraingaxiola@yahoo.com

cateterismo, tiene riesgo de presentar eventos futuros originados en lesiones diferentes a la tratada. En un seguimiento a largo plazo en pts sometidos a ICP con implante de stent se observaron tasas de eventos relacionados con el sitio tratado del 18.3% (muerte, infarto del miocardio, revascularizaciones y rehospitalizaciones por síndrome coronario agudo o insuficiencia cardíaca) durante el primer año, mientras que la tasa de eventos fue del 12.4% en sitios no asociados a la lesión tratada. Después del primer año, se registró una tasa anual promedio de eventos del 1.7% relacionados con la lesión tratada y una tasa anual de eventos no relacionados con la lesión tratada del 6.3%.²

En otro estudio retrospectivo de 3,747 pts sometidos a ICP, se realizó seguimiento a un año para evaluar intervenciones en lesiones diferentes a las tratadas originalmente. Se observó que 5.8% de los pts necesitaron una nueva intervención en un sitio diferente al tratado previamente; el 59% se presentaron con angina inestable y el 9.3% con infarto agudo del miocardio. La mayoría de los pts (86.9%) que requirieron de una nueva intervención tenían estenosis < 60% en el cateterismo previo con una estenosis media de la lesión de $41.8\% \pm 20.8\%$ y una estenosis del $83.9 \pm 13.9\%$ durante el procedimiento subsecuente.³

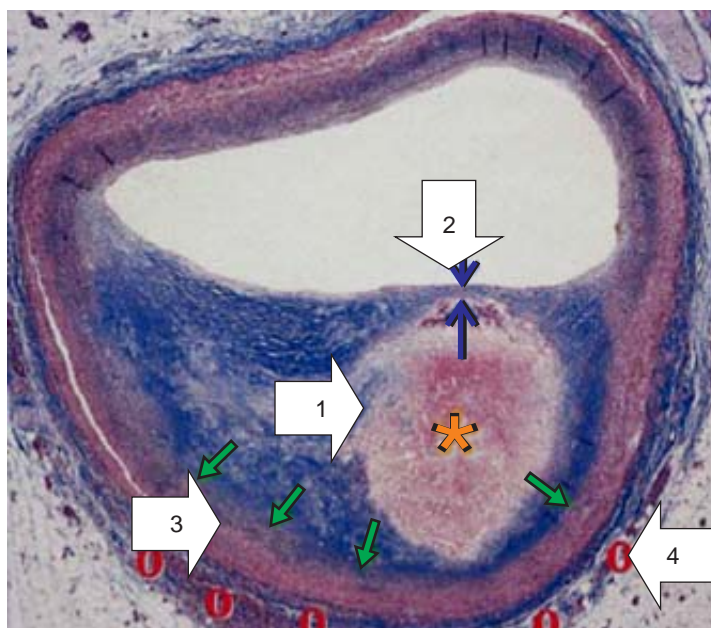


Fig. 1. Objetivos estructurales y moleculares para detectar vulnerabilidad de placa por imagenología. 1: Núcleo necrótico grande rico en lípidos. 2: Capuchón fibroso delgado. 3: Remodelamiento positivo o “expansión vascular”. 4: Neovascularización y *vasa vasorum*. Falk E. JACC 2006;47:C7-C12

La placa vulnerable

El mayor entendimiento acerca del papel que juegan las estenosis coronarias que no limitan el flujo coronario o estenosis no significativas en la génesis de eventos coronarios ha llevado a acuñar el término de “placa vulnerable”, esto es, placas ateromatosas que por sus características pueden dar origen a la formación de un trombo en su superficie que limite en forma parcial o que obstruya totalmente el flujo coronario y originar así un síndrome isquémico coronario agudo (SICA) manifestado como angina inestable, infarto agudo del miocardio o muerte súbita. Las placas vulnerables muestran las siguientes características: 1) Un núcleo lipídico grande que condiciona estenosis generalmente menores al 50% y una zona de necrosis focal que ocupa más del 10% del área de la placa; 2) un capuchón fibroso delgado (generalmente de menos de $65\ \mu\text{m}$ - $75\ \mu\text{m}$) que contiene pocas células de músculo liso y muchos macrófagos; 3) angiogénesis o proliferación endotelial que inicia en la *vasa vasorum* en la adventicia y se extiende hacia la media hasta la base de la placa. Esta angiogénesis generalmente coexiste con un proceso inflamatorio local, ambas pueden mediar una rápida progresión de la placa. Los nuevos microvasos son frágiles y extravasan eritrocitos además de originar moléculas de adhesión celular; 4) Remodelamiento vascular positivo, esto es, cambios estructurales geométricos en la arteria afectada que le dan la capacidad de “acomodar” placa sin limitar el flujo sanguíneo intraluminal.

La ruptura de placa es la causa más común de trombosis coronaria. Las placas rotas y las placas con tendencia a romperse tienen características patoanatómicas que pueden ser útiles para su detección *in vivo* mediante estudios de imagenología.⁴

Evaluación de la placa vulnerable mediante estudios de imagen

En un intento por evitar la presentación por primera vez de un evento coronario agudo (prevención primaria) o la presentación subsecuente del mismo (prevención secundaria) se están desarrollando técnicas de imagen que permitan visualizar y evaluar las características de la placa aterosclerótica susceptible o en riesgo de ruptura. Para ello, se están evaluando técnicas de imagen invasivas y no invasivas.

La Figura 1 muestra los sitios potenciales de estudio por imagen de una placa ateromatososa.

Técnicas no invasivas

Imagen por radionúclidos: Esta técnica no invasiva evalúa los niveles de inflamación dentro de la placa aterosclerosa. Se administra un radiotrazador intravenoso (glucosa marcada con fluoro 18) que será captado por las células inflamatorias de la placa aterosclerosa y que será evaluado mediante técnicas de imagen como *tomografía por emisión de positrones* (TEP), *tomografía computada de emisión simple de fotones* (SPECT). Los radiotrazadores evalúan el reclutamiento de macrófagos, generación de células espumosas, producción de metaloproteinasas, apoptosis y metabolismo de macrófagos. Los estudios han evaluado aterosclerosis en carótidas y arterias periféricas pero con uso muy limitado en las arterias coronarias debido al tamaño tan pequeño de las lesiones coronarias (áreas transversales menores a 10 mm²), la interferencia de los movimientos de la respiración y de los latidos cardíacos además de no disponer de un trazador nuclear específico.⁵

Resonancia magnética: La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) No Invasiva se ha utilizado para determinar la estructura vascular tridimensional y detectar aterosclerosis subclínica en pacientes de alto riesgo. Permite caracterizar los componentes de la placa aterosclerosa incluyendo lípidos, tejido fibroso, calcio y formación de trombos. Sin embargo, su uso en arterias coronarias es limitado debido al tamaño pequeño de las arterias, su profundidad en localización y al movimiento arterial que las acompaña. Esta desventaja podría eliminarse mediante el uso de Resonancia Magnética Intravascular (ver más adelante).⁶

Angiotomografía computada multicorte: Esta técnica ha emergido recientemente como una alternativa potencial a los métodos actuales de imagen para la evaluación de la anatomía y la morfología de la placa aterosclerosa en numerosos lechos arteriales como aorta, arterias coronarias, arterias carótidas y arterias periféricas. La técnica se ha modificado en forma importante en pocos años con adquisición y proceso más rápido de imágenes y la incorporación de mayor número de detectores (de 4 inicialmente hasta 64 en la actualidad). Se usa cada vez más para identificar estenosis coronarias en forma no invasiva, en la evaluación de calcio coronario (Score de calcio coronario) que se correlaciona con extensión de enfermedad arterial coronaria y que constituye una herra-

mienta importante en la estratificación de riesgo del paciente con cardiopatía isquémica o sospecha de la misma y para la evaluación a largo plazo del lumen arterial coronario postintervención percutánea o postcirugía de revascularización coronaria quirúrgica.⁷

Técnicas invasivas

Ultrasonido intravascular: De todas las técnicas de imagen para evaluar las características de la placa aterosclerosa, ésta es la más difundida, la más estudiada y que inicialmente ha dado mayor información *in vivo* en el estudio de la extensión y distribución de la placa aterosclerosa. Se utiliza un catéter con un transductor de ultrasonido en la punta que mediante el uso de radiofrecuencia permite evaluar las características de la placa al identificar zonas de fibrosis, calcio y núcleo lipídico. Se requiere depurar la técnica para que la resolución actual que es de 150 a 300 µm pueda mejorar, debido a que una de las características de la placa considerada vulnerable es un capuchón fibroso de 50 a 75 µm. Otras limitaciones incluyen sólo la evaluación anatómica sin identificar "actividad" de placa (calor, inflamación, macrófagos, etc.).⁸

En pacientes que han presentado un síndrome isquémico coronario agudo (SICA) y cuyas arterias coronarias se han evaluado mediante ultrasonido intracoronario, se han observado placas rotas múltiples (además de la que ocasionó el SICA) en un 13 a 79% de los casos estudiados. Las diferencias en la prevalencia de placas rotas múltiples entre los estudios podría depender de aspectos técnicos selección de pacientes, el tiempo en que se realice la investigación en relación al tiempo en que ocurrió el evento y otras variables.⁹

Histología virtual: La técnica se ha depurado y actualmente mediante el catéter de ultrasonido intracoronario se puede realizar un análisis espectral de las señales de radiofrecuencia (técnica conocida como histología virtual) ofreciendo una mejor evaluación *in vivo* de la morfología de la placa, la cual es mostrada en "mapa" de colores que permite identificar con mayor precisión los componentes de la placa. Algunos estudios han mostrado la superioridad de esta técnica sobre el ultrasonido intracoronario convencional.

Ultrasonido intracoronario tridimensional: La técnica ha mejorado también y está siendo posible obtener una evaluación tridimensional co-

dificada mediante un mapeo de colores que permite identificar con mayor precisión los componentes de la placa aterosclerosa. Mediante esta técnica es también posible evaluar la respuesta al tratamiento con estatinas.¹⁰

Angioscopia intracoronaria: Mediante la introducción de un catéter a las arterias coronarias, la angioscopia permite evaluar la intensidad del color amarillo en las placas aterosclerosas, los diferentes tonos de color amarillo están determinados por el grosor del capuchón fibroso y éste a su vez se correlaciona con la vulnerabilidad de la placa. Se ha demostrado que a mayor número de “placas amarillas” en la evaluación angioscópica, mayor posibilidad de presentar SICA durante el seguimiento a largo plazo, desafortunadamente, la mayor parte de los eventos pueden ocurrir en sitios que no correspondían a placas amarillas en la evaluación inicial. De cualquier manera, la presentación de eventos coronarios futuros sí muestra una correlación directa con el número de placas encontradas en la evaluación angioscópica y con el número de vasos enfermos. Una limitante es que sólo ofrece información sobre la superficie de la placa sin evaluar los otros componentes de la misma.¹¹

Resonancia magnética intravascular: Con la IRM Intravascular se tratan de evitar las desventajas de la IRM No Invasiva mediante el uso de un catéter introducido en las arterias coronarias y que contiene los elementos necesarios en la punta, un transductor que permite evaluar áreas del capuchón fibroso y de la placa con una resolución radial < 250 μm . Esta técnica parece ser promisoría en la identificación de lesiones aterosclerosas de alto riesgo. Su evaluación clínica se está llevando a cabo en estudios multicéntricos fase II y quizá lo que podría incrementar su efectividad en la detección de placas vulnerables es su asociación con contrastes especiales con características moleculares que permitan identificar zonas con macrófagos o trombos.¹²

Tomografía por coherencia óptica (TCO): Esta técnica es un análogo al ultrasonido intravascular pero mide la deflexión de luz infrarroja en lugar de ondas de ultrasonido. Tiene algunas ventajas sobre el ultrasonido intracoronario convencional debido a que permite visualizar y caracterizar la composición de la placa aterosclerosa con mayor resolución, de hecho, de todos los dispositivos de imagen que

existen en la actualidad, la TCO ofrece la mayor resolución (4 a 20 μm), usa un catéter más pequeño y tiene una mayor capacidad y rapidez en adquisición de imágenes. Actualmente está disponible para uso clínico en algunos países.¹³

Palpografía (Elastografía) intravascular: Para la detección de la placa vulnerable es importante identificar no sólo la composición y la geometría de la placa sino también la respuesta de los tejidos a la fuerza pulsátil aplicada por la presión de la sangre. La placa se romperá si no es capaz de soportar la fuerza aplicada por la sangre. La palpografía o elastografía usa como base un catéter de ultrasonido intracoronario que determina la geometría de la placa y con la asociación de radiofrecuencia se determina además a los sitios de mayor tensión en la placa. Los sitios de placa con tejido graso estarán sometidos a mayor tensión comparado con los sitios fibrosos. Esta técnica permite identificar lesiones no significativas pero con sitios de tensión aumentada susceptibles de ruptura. Se requiere de mayor investigación para determinar su utilidad clínica.¹⁴

Termografía intracoronaria: Esta técnica se basa en el principio de que las placas aterosclerosas sufren de inflamación y que son capaces de producir más calor comparado con sitios sin inflamación activa. Se sabe que las placas que sufren de inflamación son más susceptibles a la ruptura. Actualmente están en estudio catéteres que tienen la capacidad de “mapear” la heterogeneidad de la placa en cuanto a la temperatura y pueden estudiar hasta 20 sitios por segundo con una discriminación de diferencias de temperatura de hasta 0.02°C.¹⁵

Catéter intravascular detector de radiación: Mediante este catéter se detecta inflamación en la placa aterosclerosa. La inflamación en el ateroma se ha asociado con un gran número de macrófagos. Los macrófagos tienen un metabolismo acelerado, una expresión aumentada de receptores quimiotácticos y una frecuencia alta de apoptosis asociada a expresión de fosfatidilserina. Cada una de estas tres situaciones puede ser identificada *in vivo* usando radiomarcadores específicos: el metabolismo puede ser identificado con 18F fluorodesoxiglucosa (FDG), la expresión de receptores con péptido-1 quimioattractor de monocitos y la apoptosis con annexina V Tc 99m. La concentración elevada de estos radiotrazadores es

fácilmente demostrable en lesiones experimentales *ex vivo*. El tamaño pequeño de las lesiones hace difícil su visualización por métodos convencionales, por esta razón, con un catéter intravascular sensible a la radiación podrían identificarse estas lesiones.¹⁶

El carácter multifocal o panvascular de la aterosclerosis

Aun y cuando un sitio es habitualmente el culpable del cuadro clínico de un paciente, se han observado placas múltiples rotas en pacientes que se presentan o mueren por un SICA o placas múltiples vulnerables en el mismo paciente.

En un estudio de necropsia realizado en pts con infarto agudo del miocardio se encontraron placas ateroscleróticas con características de vulnerabilidad casi en una cuarta parte de las arterias coronarias no relacionadas con el origen del infarto. Se analizaron 544 segmentos de arteria coronaria en 16 pts fallecidos por infarto agudo del miocardio, 109 segmentos de 5 pts con angina estable que murieron de causa no cardíaca y 304 segmentos de 9 pts sin angina como grupo control. Los pts muertos por infarto tuvieron 6.8 ± 0.5 segmentos vulnerables, los pts con angina estable tuvieron 0.8 ± 0.3 lesiones/pte y los pts

control mostraron 1.4 ± 0.3 lesiones/pte. Los pts muertos por infarto mostraron más infiltrados inflamatorios no sólo en la lesión culpable sino también en el resto de los segmentos comparado con los otros dos grupos de pacientes.¹⁷

De tal manera que el tratamiento debe ser dividido en focal para tratar la lesión causante del cuadro agudo y sistémico para evitar la posible ruptura de placas en otros sitios de la vasculatura coronaria (Fig. 2).

Controversias en la evaluación de la placa/paciente vulnerable

En la actualidad, el paciente de riesgo para eventos cardiovasculares es evaluado mediante técnicas no invasivas en la búsqueda de estenosis coronarias que causen isquemia y que puedan posteriormente ser definidas mediante un cateterismo cardíaco. La sala de hemodinámica constituye actualmente el sitio ideal para evaluar la presencia de lesiones coronarias en otros sitios además de la lesión culpable que llevó al paciente al diagnóstico invasivo. Desafortunadamente, el tratamiento focal de la estenosis causal del evento coronario (mediante ICP o cirugía) no suprime la aparición de otros eventos originados en sitios diferentes al tratado.

Aun y mediante la evaluación invasiva en la sala de hemodinámica de otras lesiones “no significativas”, no se conoce cuál debe ser el abordaje terapéutico ideal para esas lesiones. Muchas lesiones con características de vulnerabilidad no originarán un SICA o muerte súbita; muchos pacientes tienen varias placas vulnerables; la mayoría de las placas rotas o ulceradas cursan asintomáticas; ¿cómo identificar las placas vulnerables que se romperán y ocasionarán un SICA? ¿cómo saber cuánto tiempo después de identificarlas se romperán y darán origen a un evento coronario?; ¿debe implantarse stent liberador de fármaco en todas ellas? Actualmente se están realizando dos estudios importantes que pretenden definir la conducta a seguir en aquellos pacientes sometidos a cateterismo cardíaco y que presentan lesiones obstructivas de grado intermedio o “no significativas”: Estudio PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) que evaluará todas las arterias coronarias en pts sometidos a ICP mediante histología virtual, paleografía y termografía, además de evaluar múltiples marcadores bioquímicos de ac-

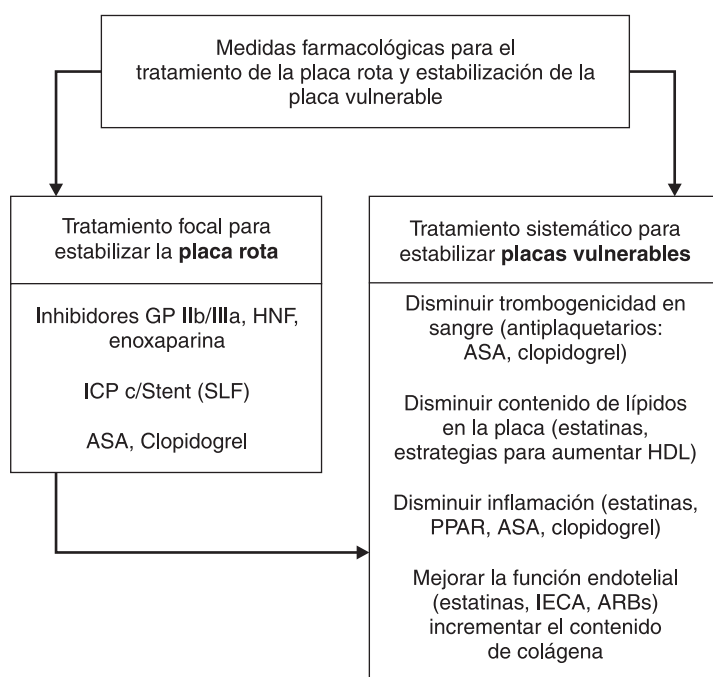


Fig. 2. Medidas farmacológicas para el tratamiento de la placa rota y estabilización de la placa vulnerable. Ambrose et al: Circulation 2002;105:2000-2004

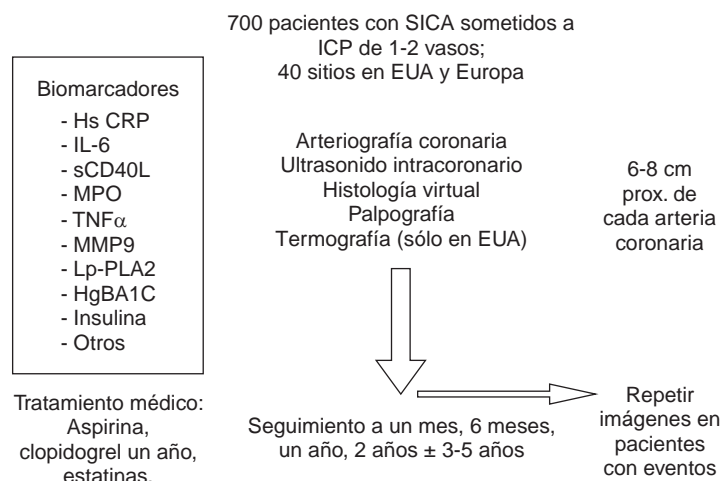


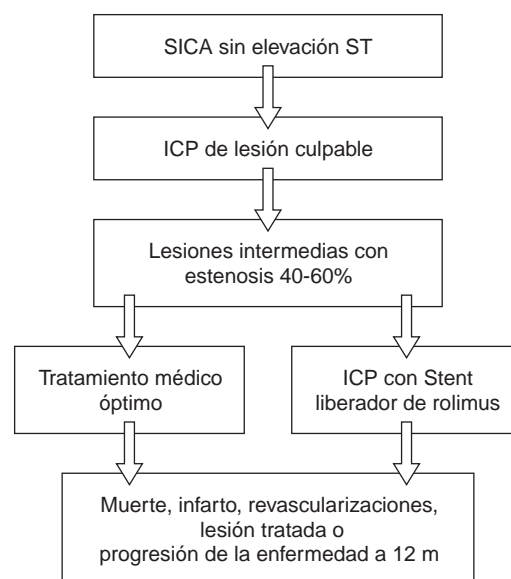
Fig. 3. Flujograma del estudio PROSPECT Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree.

tividad de placa (Fig. 3) y el estudio PREVAIL que manejará las lesiones obstructivas de grado intermedio con la implantación de stent liberador de fármaco *versus* tratamiento farmacológico óptimo (Fig. 4).

El otro grupo de pacientes para evaluación o búsqueda de placas vulnerables lo constituye el paciente estratificado como riesgo alto para eventos aterotrombóticos mediante el score de Framingham o mediante biomarcadores no sólo bioquímicos (ej PCR e alta sensibilidad) sino quizá también mediante marcadores genéticos. La gran pregunta es: ¿deben todos estos pacientes de riesgo alto para eventos cardiovasculares ser sometidos a las técnicas no invasivas para detección de placa vulnerable? ¿Es recomendable en base al costo-beneficio?

Conclusiones

Actualmente todas las técnicas de imagen tienen limitaciones para evaluar la vulnerabilidad de la placa ateromatosa, ninguna técnica en forma aislada proporciona la información integral requerida para estratificar en forma adecuada al



SICA = Síndrome isquémico coronario agudo;
ICP = Intervención coronaria percutánea

Fig. 4. Flujograma del estudio PREVAIL.

paciente vulnerable. Pero es de esperarse que en los siguientes años las técnicas de imagen invasivas y no invasivas nos permitan definir mejor las características anatómicas y bioquímicas, así como la actividad de la placa aterosclerosa; estará también por definirse la correlación entre estas características y la presentación de eventos clínicos.

Los estudios en curso nos darán información parcial acerca de la conducta a seguir con el paciente que tenga una o varias placas vulnerables. Actualmente el abordaje debe ser local mediante las diferentes técnicas de revascularización y debido a la actividad sistémica de la aterosclerosis, las medidas farmacológicas óptimas deben implantarse para evitar la recurrencia de estos eventos en otros sitios mientras definimos qué hacer y cómo estudiar a las lesiones no significativas encontradas en otros sitios de la vasculatura arterial.

Referencias

1. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics 2005 Update*. Dallas, TX: American Heart Association 2004.
2. CUTLIP DE, CHHABRA AG, BAIM DS, CHAUHAN MS, MARULKAR S, MASSARO J, ET AL: *Beyond Restenosis: Five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials*. Circulation 2004; 110: 1226-1230.
3. GLASER R, SELTZER F, FAXON DP, LASKEY WK, COHEN HA, SLATER J, ET AL: *Clinical progression*

- of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. Circulation* 2005; 111: 143-149.
4. FALK E: *Pathogenesis of Atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: C7-C12.
 5. DAVIES JR, RUDD JHF, WEISSBERG PL, NARULA J: *Radionuclide imaging for the detection of inflammation in vulnerable plaques*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: C57-C68.
 6. WILENSKY RL, KWON-SONG H, FERRARI VA: *Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: C57-C68.
 7. CORDEIRO MAS, LIMA JAC: *Atherosclerotic plaque characterization by multidetector row computed tomography angiography*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: C40-C47.
 8. DEMARIA AN, NARULA , MAHMUD E, TSIMIKAS S: *Imaging vulnerable plaque by ultrasound*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: C32-C39.
 9. LIBBY P: *Act local, act global. Inflammation and the multiplicity of "vulnerable" coronary plaques*. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1600-02.
 10. KAWASAKI M, SANO K, OKUBO M, ET AL: *Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound*. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1946-53.
 11. OHTANI T, UEDA Y, MIZOTE I, OYABU J, OKADA K, HIRAYAMA A, ET AL: *Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2194-2200.
 12. WILENSKY RL, KWON-SONG H, FERRARI VA: *Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: C57-C68.
 13. STAMPER D, WEISSMAN NJ, BREZINSKI M: *Plaque characterization with optical coherence tomography*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: C69-C79.
 14. SCHAAR JA, VAN DER STEEN AFW, MASTIK F, BALDEWSING RA, SERRUYS PW: J Am Coll Cardiol 2006; 47: C86-C91.
 15. NAGHAVI M, JOHN R, NAGUIB JR, ET AL: *Thermography basket catheter: in vivo measurement of the temperature of atherosclerotic plaques for detection of vulnerable plaques*. Catheter Cardiovasc Interv 2003; 59: 52-59.
 16. STRAUSS HW, MARI C, PATT BE, GHAZAROSSIAN V: *Intravascular radiation detectors for the detection of vulnerable plaque*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: C97-C100.
 17. MAURIELLO A, SANGIORGI G, FRATONI S, PALMIERI G, BONANO E, ANEMONA L, ET AL: *Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree*. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1585-93.