Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas

Dominick J. Angiolillo, Luigi M. Biasucci, Giovanna Liuzzo y Filippo Crea

Institute of Cardiology-Catholic University of the Sacred Heart. Roma. Italia.

La inflamación desempeña un papel fundamental en la patogenia de la aterosclerosis y de sus complicaciones. La aterosclerosis es un proceso activo y el componente inflamatorio parece estar particularmente correlacionado con el desarrollo de los síndromes coronarios agudos. Los datos que se han ido recogiendo demuestran que, en los síndromes coronarios agudos, las concentraciones elevadas de marcadores circulantes de inflamación, como la proteína C reactiva, predicen una respuesta cardiovascular desfavorable. Aumentar el conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares de la inflamación puede no solamente redundar en una mejor estratificación pronóstica, sino también permitir la identificación de nuevas dianas terapéuticas. En esta revisión se resumen los mecanismos de la respuesta inflamatoria en los síndromes coronarios agudos, sus implicaciones clínicas y las potenciales estrategias terapéuticas para contrarrestar este fenómeno.

Palabras clave: *Aterosclerosis. Síndromes coronarios agudos. Inflamación. Proteína C reactiva.*

Inflammation in Acute Coronary Syndromes: Mechanisms and Clinical Implications

Inflammation plays a pivotal role in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. In particular, atherosclerosis is an active process and the inflammatory component appears to be particularly correlated with the development of acute coronary syndromes (ACS). Accumulating data demonstrate that in ACS, elevated levels of circulating inflammatory markers, such as C-reactive protein, predict an unfavorable cardiovascular outcome. A better knowledge of the molecular and cellular mechanisms of inflammation might not only further improve prognostic stratification but also allow us to identify novel therapeutic targets. The present review summarizes the mechanisms of the inflammatory response in ACS, its clinical implications, and the potential treatment strategies to contrast this phenomenon.

Key words: *Atherosclerosis. Acute coronary syndromes. Inflammation. C-reactive protein.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, un número creciente de observaciones ha testificado el papel capital que desempeña la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis y de sus complicaciones, hasta el punto de que, actualmente, la aterosclerosis debe considerarse una «enfermedad inflamatoria» a todos los efectos[1-4]. Los datos que se han ido acumulando demuestran que la concentración elevada de marcadores circulantes de inflamación predice una respuesta cardiovascular desfavorable en individuos asintomáticos, en pacientes con cardiopatía isquémica estable y en pacientes con síndromes coronarios agudos[5-25]. Un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares de la inflamación puede no solamente mejorar la estratificación pronóstica, sino también identificar nuevas dianas terapéuticas[4,26]. En esta revisión se resumen los mecanismos de la respuesta inflamatoria en los síndromes coronarios agudos, sus implicaciones clínicas y las potenciales estrategias terapéuticas para contrarrestar este fenómeno.

INFLAMACIÓN Y ATEROGÉNESIS

Los desencadenantes de la inflamación en la aterogénesis incluyen los factores de riesgo clásicos, como la hipercolesterolemia[27-36], la hipertensión[37-42], la diabetes[43,44], la obesidad[45], la hiperhomocisteinemia[46-51], el tabaquismo[52-59] y las infecciones[60-66]. Estos estímulos aterogénicos provocan un daño en la pared vascular y, de acuerdo con la teoría de «respuesta al daño»

Correspondencia: Prof. F. Crea.
Institute of Cardiology-Catholic University of the Sacred Heart.
Largo Agostino Gemelli, 8. 00168 Rome. Italy.
Correo electrónico: fcrea@rm.unicatt.it

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

propuesta por Ross, la aterosclerosis es el resultado de un respuesta exagerada de tipo inflamatorio-fibroproliferativa[1,2]. La respuesta inflamatoria no sólo promueve el inicio de un proceso aterosclerótico, sino que también contribuye al posterior crecimiento del ateroma y a la precipitación de sucesos trombóticos agudos[1-4,67].

El endotelio arterial normal en contacto con la sangre circulante resiste la adhesión firme de leucocitos, incluidos los monocitos sanguíneos[68,69]. Después de la activación inflamatoria, las células endoteliales aumentan la expresión de varios tipos de moléculas de adhesión leucocitarias, lo que favorece la adhesión y posterior migración de monocitos y linfocitos T a través de las células endoteliales hacia la pared arterial[70-72]. Varias citocinas quimiotácticas también participan en la movilización de monocitos y linfocitos[73-77]. Una vez que los monocitos se instalan en la pared arterial, adquieren características de macrófagos tisulares y células espumosas que secretan especies reactivas del oxígeno, citocinas proinflamatorias, metaloproteinasas (MMP), factores de crecimiento y factor tisular, lo que amplifica el proceso inflamatorio local[78-81]. En la pared arterial, las células T pueden interaccionar con antígenos del tipo de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y proteínas de estrés térmico (endógenas o microbianas), lo que conduce a la activación de los leucocitos y a la producción de citocinas[27,61,82,83]. En particular, los linfocitos T coadyuvantes que están dentro del ateroma pueden convertirse en células secretoras de citocinas proinflamatorias (interleucina 1 [IL-1], factor de necrosis tumoral [TNF], interferón gamma [IFN-γ]), conocidas como células T_H1, o en células secretoras de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10), conocidas como células T_H2[84]. Las células T_H1 que producen IFN-γ, una citocina pleiotrópica implicada en la activación monocito/macrófago, son las que en general predominan en un ateroma.

En las placas de ateroma maduras se puede, identificar 2 regiones diferentes: la cápsula fibrosa, rica en fibras de colágeno y células musculares lisas, y el núcleo, rico en células espumosas, macrófagos y restos celulares necróticos[1-4]. Los macrófagos se pueden agrupar en un núcleo central formando una placa de ateroma típica, donde pueden sufrir apoptosis dando lugar al «núcleo necrótico» de la lesión aterosclerótica, o pueden liberar MMP, produciendo la degradación de la matriz extracelular y promoviendo la rotura de la placa[85-88]. Esto permite que la sangre entre en contacto con el factor tisular (TF), una potente proteína procoagulante que también es producida por los macrófagos, lo que induce la aparición de complicaciones trombóticas[67,78-80]. Incluso en ausencia de fisuras en la placa, las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-α) pueden potenciar las propiedades procoagulantes de las células endoteliales y los neutrófilos, y contribuir así a las complicaciones trombóticas de la placa de ateroma[67,78-83].

En resumen, la aterosclerosis es un proceso crónico con un importante componente inflamatorio activo y en evolución. La inflamación desempeña un papel crítico no sólo como desencadenante del proceso aterosclerótico, sino también promoviendo el desarrollo de la placa de ateroma y de sus complicaciones. Es importante señalar que la evolución de la enfermedad no es uniforme entre los distintos individuos, probablemente debido a diferencias idiosincrásicas en la respuesta inflamatoria a los estímulos aterogénicos. Los individuos con una respuesta inflamatoria mayor a los estímulos aterogénicos tienen un riesgo más elevado de desarrollar manifestaciones clínicas de aterosclerosis. De hecho, los marcadores sistémicos de inflamación, como la proteína C reactiva, están asociados a un riesgo mayor, a largo plazo, de padecer infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica severa. Mientras que los desencadenantes inflamatorios y los mecanismos de las fases iniciales de aterogénesis son relativamente bien conocidos, los desencadenantes inflamatorios y los mecanismos de las complicaciones trombóticas agudas de las placas de ateroma son probablemente diferentes y todavía se desconocen.

TRANSICIÓN DESDE UN SÍNDROME CORONARIO ESTABLE A UNO INESTABLE: OBSERVACIONES CLÍNICAS Y *POST MORTEM*

No está claro por qué muchos pacientes con una aterosclerosis severa y extensa permanecen estables durante años sin llegar a desarrollar un síndrome coronario agudo, mientras que otros desarrollan un cuadro agudo como una de las primeras manifestaciones de cardiopatía isquémica a pesar de tener una aterosclerosis coronaria menos severa[89,90]. Desde el punto de vista clínico, los síndromes coronarios agudos se caracterizan por un comienzo súbito, y por una posible recurrencia de los episodios isquémicos durante un período que puede durar días, semanas o meses, para regresar luego a una fase estable o quiescente de cardiopatía isquémica[91,92]. Así pues, la presentación clínica indica que los síndromes coronarios agudos están relacionados con altibajos en los estímulos desestabilizadores. La presentación clínica y la evolución, no obstante, pueden variar considerablemente; esta variabilidad puede ser el reflejo de una diferente prevalencia de los mecanismos subyacentes de inestabilidad[91,92]. En un extremo se encuentran los pacientes con un infarto agudo de miocardio sin previo aviso, que luego permanecen asintomáticos durante años. En el otro extremo están los pacientes en los que el infarto agudo de miocardio va precedido por un cuadro de angina inestable que dura días o semanas, y que posteriormente continúa en forma de episodios recurrentes de inestabili-

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

dad y/o reinfarto durante semanas o meses a pesar de recibir los tratamientos más avanzados[89,91,92].

Conviene señalar que en una proporción no despreciable de pacientes, los síndromes coronarios agudos se asocian a una reactivación inflamatoria detectable a partir de determinaciones de marcadores sistémicos de inflamación, como la proteína C reactiva. La prevalencia de una concentración elevada de proteína C reactiva (> 3 mg/l) en la sangre periférica oscila entre un 70% en pacientes con angina inestable severa y cerca de un 100% en los casos de infarto agudo de miocardio precedido por angina inestable, mientras que se encuentra en menos del 50% en los casos de infarto agudo de miocardio no precedido por angina inestable, y en menos de un 20% en pacientes con angina estable[17,18,89,93].

Los estímulos desestabilizadores, independientemente de su naturaleza, causan una trombosis coronaria oclusiva que es la responsable directa de la isquemia miocárdica (fig. 1)[94]. El hallazgo *post mortem* más llamativo y característico de la angina inestable comparado con la angina estable crónica es la frecuente presencia de trombos coronarios murales no oclusivos en el lugar de la rotura de las placas de ateroma, que se acompaña ocasionalmente de embolización distal[95-97]. Los trombos murales están compuestos por plaquetas y fibrina, y a menudo crecen a partir de la pérdida de continuidad endotelial en una placa fisurada. Es importante indicar que: *a)* los trombos se componen con frecuencia de capas de diferentes edades, lo que es indicativo de un fenómeno trombótico que se desarrolla en distintas etapas en intervalos de días o semanas; *b)* en un 25-50% de los casos no hay fisura de la placa, sino solamente erosión endotelial que puede identificarse bajo el trombo, y *c)* en ocasiones no se puede encontrar el trombo[95,97]. Además, se pueden encontrar pequeñas fisuras de la placa con trombos plaquetarios intraintimales en alrededor del 10% de los sujetos que fallecen por causas no cardíacas y en aproximadamente el 20% de los individuos con hipercolesterolemia, hipertensión y diabetes[95,98,99]. A diferencia de la angina estable, otros hallazgos distintivos que se han observado en la lesión causante en la angina inestable son: *a)* un aumento de la concentración de células inflamatorias, incluidos los linfocitos T activados, macrófagos y mastocitos; *b)* un aumento de la hiperplasia celular; *c)* un aumento de la inmunorreactividad de la endotelina 1, y *d)* bandas de contracción en las células musculares lisas circundantes[98,100-109].

El espasmo coronario debido a la hiperreactividad de las células musculares lisas es la causa predominante de infarto de miocardio en pacientes con una historia de angina vasospástica, aunque este suceso es raro[110,111]. Sin embargo, la vasoconstricción coronaria y la trombosis están profundamente interrelacionadas. Por una parte, se sabe que el espasmo coronario oclusivo y el estancamiento sanguíneo distal causan un incremento significativo y transitorio del fibrinopéptido A en la sangre sistémica[112,113]. Por otra parte, se sabe que la serotonina, una sustancia liberada por las plaquetas activadas, produce espasmo oclusivo en pacientes con angina inestable e isquemia debido a una constricción vascular distal[114]. Este círculo vicioso, probablemente mediado por la serotonina, el tromboxano A_2, la trombina y la endotelina, puede desempeñar un papel importante en el establecimiento de la angina inestable, donde las placas coronarias inestables, que muestran a menudo unas células musculares lisas preservadas, entran en contacto con las plaquetas activadas. Además, diversos hallazgos dan soporte a la posible hiperreactividad de las células musculares lisas en la angina inestable. De hecho, las placas inestables parecen ser más reactivas a los estímulos del ejercicio y a la prueba del frío que las placas estables, particularmente cuando hay una elevación de los marcadores sistémicos de inflamación[115-119].

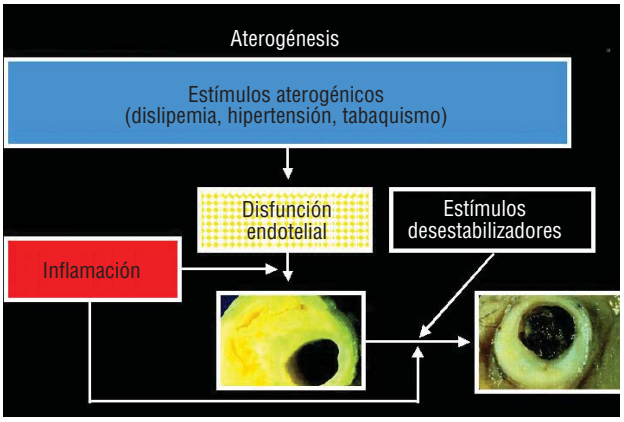

Fig. 1. Papel de la inflamación en la aterogénesis y en la transición desde los síndromes coronarios estables a los inestables.

INFLAMACIÓN EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Evidencia de inflamación

Pocos años atrás, la observación ocasional de unas estrías rojas a lo largo de las principales vías coronarias durante la cirugía de *bypass* en pacientes inestables[106] y la observación de células inflamatorias infiltradas en el lugar de las placas y en los nervios perivasculares[105,106] apuntaron a la intrigante posibilidad de que la inflamación contribuyese a los síndromes coronarios estimulando o aumentando las respuestas hemostáticas y vasoconstrictoras locales.

Estas observaciones *post mortem* fueron posteriormente confirmadas por una serie de estudios clínicos, que mostraron una activación sistémica de las células inflamatorias. Dinerman et al[120] encontraron un aumento sistémico de la concentración sanguínea de la elastasa de los neutrófilos, y Biasucci et al[121] hallaron

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

una reducción de la peroxidación intracelular de los neutrófilos, ambos parámetros indicativos de activación de neutrófilos, en pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio en comparación con los pacientes que tenían angina estable crónica. Mazzone et al encontraron un aumento de la expresión de la molécula de adhesión CD11b/18 en la superficie de monocitos y granulocitos obtenidos en el seno coronario de pacientes con angina inestable comparado con la observada en pacientes con angina estable[122]; por el contrario, la expresión de CD11b/18 en las muestras aórticas fue similar en los 2 grupos de pacientes, lo que sugiere una activación transcardíaca de los monocitos y granulocitos en la angina inestable. Serneri et al[123] demostraron que los monocitos humanos cocultivados con linfocitos obtenidos de pacientes con angina inestable exhibían una actividad procoagulante mayor que la observada en los monocitos cocultivados con linfocitos obtenidos de pacientes con angina estable o pacientes del grupo control, lo que sugiere una activación linfocitaria en la angina inestable. Berk et al[124] describieron un aumento de la concentración sanguínea de proteína C reactiva en los pacientes con angina inestable comparados con los que tenían angina estable. Conviene recordar que la proteína C reactiva es el reactante prototípico de la fase aguda y es sintetizada por el hígado después de la estimulación con IL-6, que es producida fundamentalmente por los monocitos activados; la concentración sanguínea de proteína C reactiva empieza a aumentar cerca de 6 h después de la estimulación hepática[125]. Y lo que es más importante, Liuzzo et al hallaron un aumento de la concentración sanguínea de proteína C reactiva en pacientes con infarto agudo de miocardio hospitalizados durante las primeras 6 h desde el inicio de los síntomas, y en pacientes con angina inestable y baja concentración de troponina, en los que el incremento de proteína C reactiva no puede deberse a una necrosis miocárdica[17]. Este importante estudio sugiere fuertemente y por primera vez que la activación súbita de las células inflamatorias puede desempeñar un papel crítico en la patogenia de los síndromes coronarios agudos.

Datos procedentes de nuestro grupo han confirmado que la reactivación inflamatoria asociada a los síndromes coronarios agudos no es un epifenómeno, sino más bien un componente patogénico fundamental. De hecho, no es solamente que la inflamación no se pueda atribuir a la necrosis celular miocárdica[17], sino que tampoco se relaciona con la severidad de la aterosclerosis, puesto que no hay correlación entre el grado de aterosclerosis y la respuesta en la fase aguda en pacientes con angina estable crónica o enfermedad vascular periférica[126]. La inflamación no puede atribuirse a la activación episódica del sistema hemostático, ya que la elevación sistémica de los marcadores de la producción de trombina (complejo trombina-antitrombina y fragmento de protrombina 1 + 2) no se acompaña de una elevación posterior de las proteínas de la fase aguda[127]; tampoco puede ser atribuida al daño por isquemia/reperfusión, puesto que los neutrófilos circulantes no están activados y la concentración de proteína C reactiva no está aumentada en los pacientes con angina variante, a pesar de tener un número significativamente mayor de episodios isquémicos[128]. Por último, es importante indicar que la inflamación no está relacionada con la rotura de la placa, ya que no se observa un aumento de la IL-6 o de la proteína C reactiva en pacientes estables con valores basales de proteína C reactiva bajos que se someten a una angioplastia, una causa iatrogénica de rotura de la placa[129].

Consecuencias de la inflamación de la placa

Con independencia de cuál sea su causa, la reactivación inflamatoria asociada a los síndromes coronarios agudos es la expresión de las células inflamatorias activadas, algunas de las cuales se localizan probablemente en la placa de ateroma causante, desde donde pueden provocar diversos efectos perjudiciales a través de una gran variedad de mecanismos diferentes.

Activación endotelial

Las citocinas liberadas por las células inflamatorias activadas tienen el potencial de activar el endotelio transformando sus propiedades antiadhesivas y anticoagulantes en propiedades adhesivas y procoagulantes[1-4]. De hecho, las células endoteliales estimuladas por IL-1, TNF o endotoxinas expresan moléculas de adhesión en su superficie, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la E-selectina, y segregan sustancias quimiotácticas solubles, como la proteína quimiotáctica 1 del monocito (MCP-1), el factor estimulante de las colonias de monocitos (M-CSF) y la IL-8[1-4]. Además, en las células endoteliales activadas, diferentes moléculas de adhesión y quimiotácticas se expresan casi de manera simultánea, lo que sugiere una activación concertada de diferentes genes probablemente relacionados, al menos en parte, con la activación del factor nuclear κB (NF-κB)[130]. Este factor fue descrito inicialmente en linfocitos, donde controla la activación de genes que codifican las cadenas κ de las inmunoglobulinas. Consiste en una familia de factores de transcripción diméricos ligados a una proteína inhibidora (I-κB). La fosforilación de I-κB produce la translocación de las subunidades activas al núcleo, donde se ligan a secuencias específicas en regiones promotoras de diferentes genes y activan la transcripción de ARNm[130-132]. Se han encontrado secuencias capaces de unirse a elementos del NF-κB en varios genes humanos, incluidos los que codifican moléculas de adhesión endoteliales. Así, el sistema de NF-κB puede mediar la síntesis endotelial inducida por las citocinas

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

de las moléculas de adhesión y de las sustancias quimiotácticas solubles que se producen después de la activación endotelial[130-132].

El endotelio vascular contribuye activamente al equilibrio dinámico entre los estímulos antitrombóticos y protrombóticos[68,69]. En condiciones normales, las células endoteliales actúan para prevenir la coagulación, pero la incubación con citocinas, como la IL-1 o el TNF-α, produce un aumento de la actividad procoagulante que alcanza un pico a las 4 h y vuelve a su estado basal dentro de las 24 h, probablemente mediado por la expresión de factor tisular[133]. Los efectos procoagulantes de la IL-1 y el TNF-α parecen ser aditivos, ya que la incubación con las 2 citocinas da lugar a un desarrollo mayor de la actividad procoagulante que la incubación con cualquiera de los mediadores de forma individual, incluso utilizando las dosis máximas[133]. Hay que tener en cuenta que la IL-6 aumenta la reactividad plaquetaria que, a su vez, puede potenciar los efectos procoagulantes debidos a la activación endotelial mediada por la IL-1 y el TNF[134].

Alteraciones del metabolismo de la matriz extracelular

El principal componente de la cápsula fibrosa de las placas de ateroma es una matriz extracelular densa y fibrosa (antes llamada tejido conectivo)[135,136]. Los constituyentes fundamentales de esta matriz extracelular son el colágeno de tipo I y III (una espiral helicoidal triple derivada de precursores de procolágeno específicos), la elastina y los proteoglicanos. El IFN-γ elaborado por las células T reduce la síntesis de colágeno, lo que provoca la apoptosis de las células musculares lisas e inhibe específicamente la síntesis de colágeno en las células musculares lisas[135,136]. Además, los macrófagos cargados de lípidos y estimulados por una gran variedad de citocinas, como el INF-γ, M-CSF, MCP-1 y IL-1, liberan MMP de matriz, como la colagenasa y la estromalisina, favoreciendo la degradación de la matriz intercelular. La colagenasa, la estromalisina y la gelatinasa B se expresan también en otros tipos de células que se encuentran en la placa de ateroma, como las células endoteliales y las células musculares lisas, después de ser activadas por citocinas[135,136]. Por último, las citocinas no parecen afectar a la síntesis de inhibidores tisulares de las MMP de matriz[137].

En resumen, la inflamación de la placa tiene el potencial de favorecer la aparición de fisuras al reducir la concentración de proteínas contenidas en la matriz extracelular.

Hiperreactividad de las células musculares lisas

Zeiher et al[138] han demostrado la existencia de una mayor inmunorreactividad de la endotelina-1 en placas coronarias inestables, en comparación con la que se ha encontrado en placas estables obtenidas por aterectomía direccional[138]. Esta observación puede proporcionar la clave para entender los mecanismos de la hiperreactividad coronaria segmentaria observada a menudo en pacientes con angina inestable, en particular en presencia de una concentración elevada de proteína C reactiva[119]. De hecho, la endotelina 1 no es solamente una sustancia vasoconstrictora potente, sino que también potencia los efectos de otros estímulos vasoconstrictores, como las catecolaminas, la serotonina y la angiotensina II[139]. Curiosamente, la endotelina no es sintetizada sólo por las células endoteliales, sino también por los macrófagos humanos y los leucocitos polimorfonucleares estimulados por lipopolisacáridos. Otras evidencias que apoyan la hipótesis de que las células inflamatorias activadas pueden causar hiperreactividad de las células musculares lisas proceden de la observación, en un modelo porcino, de que la envoltura de un segmento coronario proximal con una malla de algodón que contenga bolas de sefarosa absorbidas con IL-1β humana recombinante determina la hiperreactividad local de las células musculares lisas a la serotonina y la histamina en pocas semanas[140]. Estos cambios funcionales se previenen por un tratamiento simultáneo con anticuerpos neutralizantes contra la IL-1β o el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), lo que sugiere que el PDGF puede desempeñar un papel importante como mediador de la respuesta vasospástica inducida por IL-1 beta.

Causas de la inflamación

Después de una angioplastia coronaria, o tras el débil estímulo inflamatorio que se produce en la angiografía coronaria, se observa un aumento de IL-6 y de proteína C reactiva en pacientes con angina inestable que tienen concentraciones basales de proteína C reactiva elevadas[129]. De acuerdo con esto, los monocitos periféricos de los pacientes inestables con concentraciones de proteína C reactiva elevadas (> 0,3 mg/dl) presentan una respuesta *in vitro* exagerada a la estimulación con lipopolisacáridos, en comparación con la que presentan los monocitos de pacientes inestables con concentraciones bajas de proteína C reactiva (< 0,3 mg/dl), o con la que presentan los pacientes con angina estable o los controles sanos (fig. 2)[141]. Además, se ha descrito que, en pacientes con infarto agudo de miocardio, la fase aguda de la respuesta proteínica a la necrosis es independiente del tamaño del infarto, pero se puede predecir a partir de la concentración basal de proteína C reactiva; en este estudio se documentó un aumento de la concentración basal de proteína C reactiva en el 85% de los casos de infarto agudo de miocardio precedido por angina inestable[93]. Considerados en su conjunto, estos hallazgos sugieren que la hiperreactividad de las células inflamatorias a los estímulos inflamatorios subliminales puede contri-

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

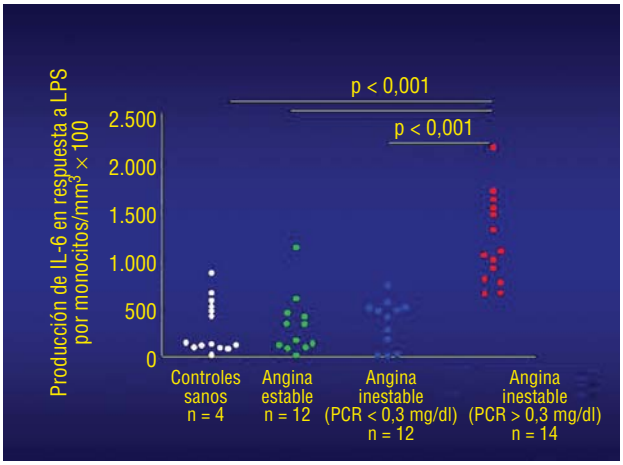

Fig. 2. Producción de interleucina-6 (IL-6) en monocitos después de la estimulación *in vitro* con lipopolisacárido (LPS) en pacientes con angina inestable que tienen una concentración elevada (> 0,3 mg/dl) de proteína C reactiva (PCR), en pacientes con angina inestable que tienen una concentración baja (< 0,3 mg/dl) de proteína C reactiva, en pacientes con angina estable y en controles sanos.

buir a la inestabilidad coronaria. De acuerdo con esta hipótesis, se ha identificado un subgrupo inusual de células T que expresa el fenotipo nulo CD4$^+$CD28 en pacientes con un estado inflamatorio elevado[142]. Estas células T inusuales están dirigidas a la producción de IFN-δ. La regulación crónica aumentada del IFN-γ en pacientes con angina inestable puede conducir a la activación subsiguiente de monocitos/macrófagos en la circulación, así como en las lesiones tisulares delta. El hallazgo de que las células T nulas para CD28 tienen capacidad citolítica sugiere que las reacciones inmunológicas en sujetos con este tipo de células T tienen un riesgo elevado de producir daño tisular. Tanto factores ambientales como mecanismos genéticos pueden subyacer a las perturbaciones del repertorio de células T. Puesto que los defectos en la expresión de la membrana celular de CD28 pueden aparecer como consecuencia de una exposición crónica al antígeno, la expansión de células T nulas para CD4$^+$CD28 puede ser reflejo de una respuesta inmunológica persistente a los microorganismos o a autoantígenos contenidos en las placas de ateroma[142,143].

Es importante enfatizar que la inflamación asociada a los síndromes coronarios agudos es un fenómeno general que no está restringido a la lesión causante. De acuerdo con este concepto, estudios previos han demostrado que los síndromes coronarios agudos se asocian a trombosis coronarias múltiples en el examen *post mortem*, con deterioro microvascular en regiones remotas y con un aumento de la progresión a corto plazo de estenosis no causantes[95]. Además, Goldstein et al[144] han encontrado que dos quintas partes de los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan múltiples placas coronarias complejas, que se asocian a consecuencias clínicas adversas. En un estudio *post mortem* más reciente, de Spagnoli et al[145] utilizaron una técnica novedosa para la determinación cuantitativa de componentes celulares de las arterias coronarias epicárdicas y demostraron la existencia de una activación difusa de células inflamatorias, tanto en las arterias relacionadas con el infarto como en las no relacio-

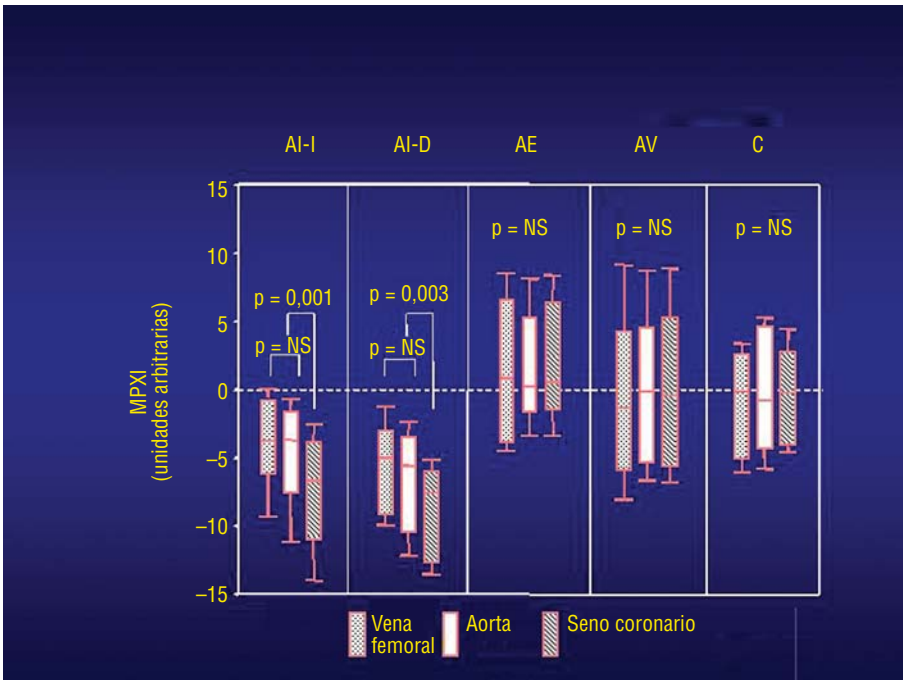

Fig. 3. Activación de neutrófilos, expresada como cambios en el contenido de mieloperoxidasa (MPXI), obtenidos a partir de la gran vena cardíaca (seno coronario), aorta y arteria femoral en pacientes con angina inestable (AI) con enfermedad arterial coronaria izquierda (AI-I) y derecha (AI-D), en pacientes con angina estable (AE), en pacientes con angina variante (AV) y en controles (C).

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

nadas, en pacientes con infarto agudo de miocardio, pero no en pacientes que tenían un infarto antiguo[145]. Por último, Buffon et al[146] describieron una activación generalizada de neutrófilos a lo largo de todo el lecho vascular en pacientes con angina inestable, con independencia de la localización de la estenosis causante[146]. En concreto, el contenido de mieloperoxidasa procedente de neutrófilos en muestras sanguíneas obtenidas de la gran vena cardíaca, que drena sangre de forma selectiva desde la arteria coronaria izquierda pero no desde la derecha, estaba significativamente disminuido en pacientes con angina inestable, con independencia del lugar de la estenosis (arteria coronaria izquierda o derecha), pero no lo estaba en pacientes con angina estable, estenosis múltiples, angina variante e isquemia recurrente, o en controles sanos (fig. 3). Es más, estas observaciones patológicas, angiográficas y clínicas ponen en duda seriamente el concepto de una placa vulnerable única en los síndromes coronarios inestables, y dan soporte a la idea de que la inestabilidad de las placas no es meramente un accidente vascular local, sino que es probable que refleje un proceso fisiopatológico más generalizado, que tiene el potencial de desestabilizar placas de ateroma a lo largo del árbol coronario.

Todavía no se ha podido identificar los desencadenantes de la generalización de la inflamación asociada a los síndromes coronarios agudos. Caligiuri et al[147] han demostrado que el repertorio de receptores de antígenos de las células T activadas estaba sesgado en el 57% de los pacientes con angina inestable, frente al 23% de los pacientes con cardiopatía isquémica estable, lo que apoya la hipótesis de que una respuesta inmunológica provocada por un antígeno puede desempeñar un papel crítico en la patogenia de la inestabilidad coronaria[147]. La observación reciente, por parte de Biasucci et al[148], de la seropositividad a la proteína 60 de choque térmico de *Chlamydia pneumoniae* en el 98% de los pacientes con angina estable y en el 0% de los controles sugiere que la infección por *C. pneumoniae* que se acompaña de una expresión de la proteína 60 de choque térmico puede ser un potencial desencadenante, posiblemente a través de un mimetismo antigénico (fig. 4)[148].

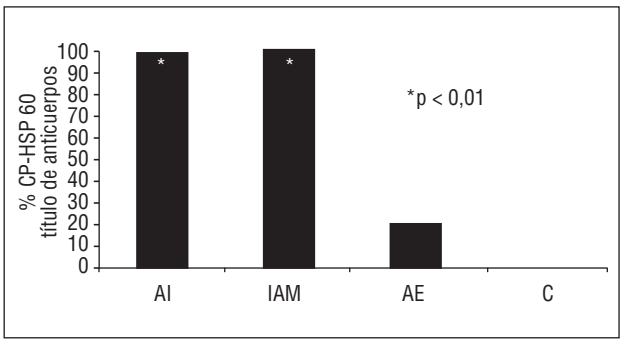

Fig. 4. Seropositividad a la proteína de choque térmico 60 de *Chlamydia pneumoniae* (CP-HSP 60) en pacientes con angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM), angina estable (AE) y en controles sanos (C).

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

En pacientes con síndrome coronario agudo, un aumento de la concentración de proteína C reactiva se asocia a un peor pronóstico, como fue demostrado inicialmente por Liuzzo et al[17]. De la misma forma, Toss et al[22] encontraron, en un análisis del estudio FRISC (Fragmin In unStable Coronary artery disease), que la elevación de la proteína C reactiva (> 10 mg/l) estaba asociada a un 8% de mortalidad e infarto no fatal a los 150 días en los casos de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, frente a un 2% en pacientes con concentración de proteína C reactiva inferior a 2 mg/l. Estos datos se confirmaron cuando el seguimiento se extendió a 2 años. De acuerdo con esto, Ferreiros et al[23] han publicado un estudio de seguimiento de pacientes con angina inestable e infarto sin onda Q, y han confirmado que la elevación de la concentración de proteína C reactiva (> 15 mg/l) está asociada a un riesgo elevado de sucesos coronarios (angina refractaria, infarto de miocardio y muerte) a los 90 días. Ridker et al[24] también han descrito en el estudio CARE que entre los pacientes que han tenido un infarto de miocardio, la concentración de proteína C reactiva en el quintil más alto estaba asociada a la recurrencia de sucesos (RR = 2,8). La persistencia de la elevación de proteína C reactiva en el momento del alta hospitalaria parece estar asociada a un pronóstico incluso peor. Biasucci et al[18] han encontrado una *odds ratio* (OR) de 8,7 para los nuevos sucesos isquémicos inestables durante 1 año de seguimiento en pacientes con una concentración de proteína C reactiva > 3 mg/l en el momento del alta, en comparación con los pacientes que tenían una concentración < 3 mg/l, valor que resultó ser estadísticamente significativo por análisis multivariable[18].

Las troponinas (T e I) son unos marcadores sensibles de daño isquémico miocárdico, y pueden ser detectadas de manera precoz tras un daño miocárdico menor. Las troponinas han demostrado ser extremadamente útiles para la estratificación del riesgo a corto y medio plazo en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q[149-151], lo que plantea la cuestión sobre si el valor pronóstico de los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, es de tipo incremental respecto a los marcadores de mionecrosis. Los primeros estudios que abordaron la cuestión del valor incremental de la proteína C reactiva sobre las troponinas fueron publicados en 1998. Morrow et al[25] mostraron, en un subestudio del ensayo TIMI 11 A, que las concentraciones de proteína C reactiva y de troponina T tenían un impacto aditivo sobre el pronóstico de los pacientes

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q[25]; en concreto, las concentraciones bajas de proteína C reactiva y los valores negativos de troponina T estaban asociados a un riesgo de muerte menor del 1% a los 14 días, frente al 9% observado cuando la concentración de proteína C reactiva era elevada (15 mg/l) y existía positividad precoz para la troponina T obtenida a la cabecera del paciente. Rebuzzi et al[152] estudiaron a 102 pacientes con angina inestable y confirmaron que la seronegatividad para los dos marcadores (troponina T y elevación de proteína C reactiva) estaba asociada a un riesgo muy bajo de infarto de miocardio (menos del 2% a los 3 meses), y que la proteína C reactiva es útil para la estratificación del riesgo de los pacientes con troponina T negativa, el 15% de los cuales, teniendo la proteína C reactiva elevada, presentaron un infarto de miocardio a los 3 meses[152]. Estas observaciones fueron posteriormente confirmadas por otros estudios[153] y, en particular, por el ensayo FRISC[154].

Es importante destacar que las troponinas parecen ser más útiles que la proteína C reactiva para predecir el pronóstico a corto plazo, ya que en general indican la presencia de lesiones ateroscleróticas coronarias complicadas asociadas a un alto riesgo de recurrencias a corto plazo. Por el contrario, la proteína C reactiva es un marcador de estímulos desestabilizadores subyacentes y, por tanto, puede ser un marcador mejor para el pronóstico a largo plazo.

¿Qué podemos decir acerca del impacto de la estratificación del pronóstico basada en las troponinas y la proteína C reactiva sobre el manejo de los pacientes? En un análisis de un subgrupo de los estudios FRISC y TIMI 11 B, la troponina T y la troponina I, respectivamente, fueron capaces de identificar a los pacientes que se podían beneficiar de una protección antitrombótica con heparina de bajo peso molecular[155,156]. De manera similar, la administración de un inhibidor de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa y una estrategia invasiva han demostrado ser beneficiosas en el manejo de pacientes inestables con elevación de troponinas, pero no en pacientes inestables con una concentración normal de troponinas[157-160]. Por el contrario, el riesgo aumentado que se asocia a la elevación de proteína C reactiva no se reduce por los tratamientos actuales que incluyen regímenes antitrombóticos potentes y una estrategia invasiva[161]. Por tanto, parece que se han establecido las bases para la búsqueda de nuevos tratamientos capaces de contrarrestar de forma eficiente el aumento del riesgo conferido por el pico inflamatorio asociado a los síndromes coronarios agudos.

LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS COMO DIANA TERAPÉUTICA

El tratamiento ideal de los pacientes con un síndrome coronario agudo y evidencias sistémicas de inflamación debería dirigirse a los desencadenantes de la inflamación. Sin embargo, estos desencadenantes siguen siendo desconocidos. Como alternativa, se puede contrarrestar el riesgo aumentado secundario a la hiperreactividad de las células inflamatorias mediante fármacos antiinflamatorios no específicos.

En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que las estatinas exhiben unas propiedades antiinflamatorias insospechadas anteriormente, como la reducción de la adhesión leucocitaria y el antagonismo de la activación de los macrófagos[162]. En ensayos clínicos recientes, la terapia con estatinas ha demostrado ser capaz de reducir la concentración de proteína C reactiva por un mecanismo independiente de su efecto sobre la reducción lipídica[24]. El análisis *post-hoc* ha sugerido efectos beneficiosos asociados a la terapia con estatinas en pacientes que presentaban elevación de la proteína C reactiva, tanto en sujetos que habían padecido un infarto de miocardio como en individuos asintomáticos[24]. Hasta el momento, solamente el estudio MIRACL ha demostrado en un ensayo prospectivo la reducción significativa en la recurrencia de inestabilidad coronaria en pacientes con síndromes coronarios agudos, aleatorizados a recibir altas dosis de atorvastatina o placebo, en un seguimiento de 16 semanas[163].

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina pueden tener efectos antiinflamatorios importantes[164]. De hecho, a parte de mediar la vasoconstricción, la angiotensina II estimula la producción de citocinas, quimiocinas, MMP de matriz y factor de crecimiento en células endoteliales y musculares lisas[164]. Un estudio inicial sugiere, además, que el irbesartán reduce marcadamente la concentración de proteína C reactiva. Es imprescindible realizar ensayos aleatorizados controlados para establecer si estos efectos antiinflamatorios son beneficiosos en pacientes con síndromes coronarios agudos y elevación de la proteína C reactiva.

Los esteroides son fármacos antiinflamatorios potentes. A pesar de esto, en un estudio aleatorizado controlado con placebo no fueron capaces de mejorar el resultado clínico de pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST[165]. No obstante, la corta duración del tratamiento (2 días) no permite extraer conclusiones sólidas. En el estudio IMPRESS, los pacientes con elevación de proteína C reactiva a los que se realizó una intervención coronaria mediante implantación de un *stent* fueron aleatorizados prospectivamente a recibir esteroides orales durante 45 días a dosis inmunodepresoras o placebo[166]. El tratamiento con esteroides produjo una reducción significativa de la tasa de sucesos clínicos durante el primer año desde un 35% a alrededor de un 5%.

Los inhibidores de la isoforma 2 de la ciclooxigenasa (COX-2) son potentes fármacos antiinflamatorios, y pueden ser útiles en pacientes inestables de alto riesgo

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

con evidencia persistente de inflamación sistémica[167]. Recientemente se ha documentado la seguridad y eficacia del celecoxib en un pequeño grupo de pacientes con angina inestable refractaria que no eran candidatos para revascularización[168]. En este estudio, una semana de tratamiento con celecoxib se asoció a una mejoría sintomática, con una reducción de la concentración de proteína C reactiva y de la producción de IL-6 después de la estimulación *in vitro* de monocitos con lipopolisacáridos.

Los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR) poseen unos efectos antiinflamatorios interesantes[169]. Los PPAR son factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares que regulan el metabolismo lipídico y lipoproteínico, la homeostasis de la glucosa y la hemostasia. En concreto, los PPAR interfieren con la vía del NF-κB y, de esta forma, modulan la expresión de varios genes diana[169]. Los fibratos, un tipo de fármacos que se usa en el tratamiento de la dislipemia, son ligandos sintéticos para los PPAR-α, mientras que los agentes sensibilizadores de la insulina, como las glitazonas, son ligandos de alta afinidad para los PPAR-γ[169]. Estos fármacos, además de tener efectos metabólicos, han demostrado poseer propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas. Conviene señalar que la administración de fenofibrato a pacientes con dislipemia se asoció a una disminución de la concentración plasmática de IL-6 y TNF-α, dos citocinas que inducen la expresión hepática de proteínas de fase aguda[170]. Las glitazonas, utilizadas en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, son capaces de reducir la concentración sérica de biomarcadores de inflamación en la aterosclerosis, como la IL-6, la proteína C reactiva y el CD40L[171-173]. Es preciso realizar estudios aleatorizados controlados utilizando agonistas de los PPAR en pacientes con síndromes coronarios agudos.

Los mediadores centrales de la vía de la inflamación, como el NF-κB, también se han sugerido como potenciales dianas terapéuticas. Sin embargo, en un estudio reciente diseñado para investigar el papel de la activación de NF-κB en la aterosclerosis utilizando un modelo de ratones deficientes de receptores de LDL, una deleción de la cinasa IκB 2 (esencial para la activación de NF-κB a partir de señales proinflamatorias) restringida a los macrófagos produjo una aterosclerosis de mayor severidad[174].

CONCLUSIONES

Existe evidencia sistémica de inflamación, probablemente como consecuencia de una respuesta inmunológica provocada por un antígeno, en alrededor de dos terceras partes de los pacientes que tienen un síndrome coronario agudo. En este subgrupo de pacientes, la activación de las células inflamatorias en la lesión causante probablemente desempeña un papel crítico en la aparición de la trombosis coronaria y la vasoconstricción que causan la aparición de los síntomas. Es importante señalar que la inflamación no se encuentra limitada a la estenosis causante, sino que está extendida por toda la circulación coronaria. No se conocen las causas de la trombosis coronaria en pacientes inestables con síndrome coronario agudo que no presentan una evidencia sistémica de inflamación.

La inestabilidad coronaria asociada al incremento de la concentración de proteína C reactiva, un marcador no específico de inflamación, se caracteriza por un curso clínico peor. En pacientes con síndromes coronarios agudos, el valor pronóstico de la proteína C reactiva y de las troponinas es de tipo incremental. Los tratamientos actuales, sin embargo, mejoran el riesgo asociado al aumento de las troponinas, pero no mejoran el riesgo asociado al aumento de proteína C reactiva. El desarrollo de nuevos tratamientos que se dirijan a los desencadenantes de la inflamación, o que modulen los componentes perjudiciales de la respuesta inflamatoria en los síndromes coronarios agudos, se plantea como una necesidad de primer orden para poder mejorar el curso clínico de este complejo síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993;362:801-9.
2. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
3. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105:1135-43.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420:868-74.
5. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1996;144:537-47.
6. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992. Circulation 1999;99:237-42.
7. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation 1998;98:731-3.
8. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336:973-9.
9. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1121-7.
10. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001;103:1813-8.

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

11. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002;347:1557-65.
12. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836-43.
13. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001;344:1959-65.
14. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA 2001; 285:2481-5.
15. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. BMJ 2000; 321:199-204.
16. Navarro-López F. Bases genéticas de la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol 2002;55:413-31.
17. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994;331:417-24.
18. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-Reactive Protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999;99:855-60.
19. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG, et al. Pre-procedural serum levels of C-Reactive Protein predict early complications and late restenosis following coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1999;34:1512-21.
20. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, et al. Elevated levels of C-Reactive Protein before coronary artery bypass grafting predict recurrences of ischemic events. Am J Cardiol 1999;84:459-61.
21. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, Van de Loo JC. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. Hemostatic factor and the risk of miocardial infarction or sudden death in the patients with angina pectoris. N Engl J Med 1995;332:635-41.
22. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-Reactive Protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC study group. Fragmin during instability in coronary artery disease. Circulation 1997; 96:4204-10.
23. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-Reactive Protein in unstable angina. Circulation 1999;100:1958-68.
24. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation 1998;89:839-44.
25. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis In Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998;31: 1460-5.
26. Biasucci LM. C-Reactive protein and secondary prevention of coronary events. Clin Chim Acta 2001;311:49-52.
27. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:3893-7.
28. Hazen SL, Hsu FF, Gaut JP, Crowley JR, Heinecke JW. Modification of proteins and lipids by myeloperoxidase. Methods Enzymol 1999;300:88-105.
29. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, Ares MP, Banfi C, Calara F, et al. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-B in endothelial cells. Circ Res 1999;84:1085-94.
30. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. J Biol Chem 1997;272:20963-6.
31. Khoo JC, Miller E, McLoughlin P, Steinberg D. Enhanced macrophage uptake of low density lipoprotein after self-aggregation. Arteriosclerosis 1988;8:348-58.
32. Khoo JC, Miller E, Pio F, Steinberg D, Witztum JL. Monoclonal antibodies against LDL further enhance macrophage uptake of LDL aggregates. Arterioscler Thromb 1992;12:1258-66.
33. Morel DW, Hessler JR, Chisholm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. J Lipid Res 1983;24:1070-6.
34. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. Circulation 1997;96:3264-5.
35. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:2995-8.
36. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. Nature 1990;344: 254-7.
37. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle: new concepts. Hypertension 1997;29:366-73.
38. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:1623-9.
39. Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tunon J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. Circulation 1997;95:1532-41.
40. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. Circulation 1999;100:1223-9.
41. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia: autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. J Clin Invest 1992;90:456-61.
42. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. Hypertens Res 1995;18:87-98.
43. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. Circ Res 1999;84:489-97.
44. Sánchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, et al. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Heart 2004;90:264-9.
45. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:972-8.
46. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969;56:111-28.
47. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in pa-

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

tients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337: 230-6.
48. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. J Clin Invest 1976;58:731-41.
49. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. J Clin Invest 1993;91:2873-9.
50. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2074-81.
51. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF Jr, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. J Biol Chem 1997;272:17012-7.
52. Astrup P, Kjeldsen K, Wanstrup J. Effects of carbon monoxide exposure on the arterial walls. Ann NY Acad Sci 1970;174:294-300.
53. Astrup P. Carbon monoxide and peripheral artery disease. Scand J Clin Lab Invest 1967;99(Suppl):193-7.
54. Thomsen HD. Carbon monoxide-induced atherosclerosis in primates. An electron-microscopic study on the coronary arteries of Macaca trus monkeys. Atherosclerosis 1974;20:233-40.
55. Webster WS, Clarkson TB, Lofland HB. Carbon monoxide-aggravated atherosclerosis in the squirrel monkey. Exp Mol Pathol 1970;13:36-50.
56. Sarma JSM, Tillmanns H, Ikeda S, Bing RJ. The effect of carbon monoxide on lipid metabolism of human coronary arteries. Atherosclerosis 1975;22:193-8.
57. Nordskog BK, Blixt AD, Morgan WT, Fields WR, Hellmann GM. Matrix-degrading and pro-inflammatory changes in human vascular endothelial cells exposed to cigarette smoke condensate. Cardiovasc Toxicol 2003;3:101-17.
58. Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. Prog Cardiovasc Dis 2003;45:443-58.
59. Winkelmann BR, Boehm BO, Nauck M, Kleist P, Marz W, Verho NK, et al. Cigarette smoking is independently associated with markers of endothelial dysfunction and hyperinsulinaemia in nondiabetic individuals with coronary artery disease. Curr Med Res Opin 2001;17:132-41.
60. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? Lancet 1997;350:430-6.
61. Kol A, Bourcier T, Lichtman AH, Lippy P. *Chlamydial* and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. J Clin Invest 1999;103:571-7.
62. Martínez Torres A, Martínez Gaensly M. *Helicobacter pylori:* ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular? Rev Esp Cardiol 2002;55:652-6.
63. Hendrix MG, Salimans MM, van Boven CP, Bruggeman CA. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. Am J Pathol 1990;136:23-8.
64. Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA, Kuo CC, Cappuccio AL, Lee MJ, et al. Specificity of detection of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. Am J Pathol 1997;150:1785-90.
65. Thom DH, Wang SP, Grayston JT, Siscovick DS, Stewart DK, Kronmal RA, et al. *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1991;11:547-51.
66. Hajjar DP, Fabricant CG, Minick CR, Fabricant J. Virus-induced atherosclerosis: herpesvirus infection alters aortic cholesterol metabolism and accumulation. Am J Pathol 1986;122:62-70.
67. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. Circulation 2001;103:1718-20.
68. Topper JN, Gimbrone MA Jr. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. Mol Med Today 1999;5:40-6.
69. De Caterina R, Libby, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA Jr, et al. Nitric oxidedecreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. J Clin Invest 1995;96:60-8.
70. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Lippy P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit endothelium. Arterioscler Throm 1993;13:197-204.
71. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. J Clin Invest 2001;107:1255-62.
72. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF Jr, Gimbrone MA Jr. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. J Clin Invest 1994;94:885-91.
73. Gu L, Okada Y, Clinton S, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein-deficient mice. Mol Cell 1998;2:275-81.
74. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in $CCR2^{-/-}$ mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. Nature 1998;394:894-7.
75. Pérez-Fernández R, Kaski JC. Interleucina-10 y enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol 2002;55:738-50.
76. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:8264-8.
77. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, Cai Y, Tripathi S, Wang XP, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. Am J Pathol 1997;150: 1687-99.
78. Martínez-González J, Llorente-Cortes V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. Rev Esp Cardiol 2001;54:218-31.
79. Wilcoxon JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:2839-43.
80. Leatham EW, Bath PMW, Tose JA, Camm AJ. Increased monocyte tissue factor expression in coronary disease. Br Heart J 1995;73:10-3.
81. Bevilacqua MP, Gimbrone MA. Inducible endothelial functions in inflammation and coagulation. Semin Thromb Hemost 1987; 13:425-33.
82. Berberian PA, Myers W, Tytell M, Challa V, Bond MG. Immunohistochemical localization of heat shock protein 70 in normal appearing and atherosclerotic specimens of human arteries. Am J Pathol 1990;136:71-80.
83. Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. Rev Esp Cardiol 2003;56:1001-9.
84. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, Sukhova GK, Neote K, Libby P, et al. Differential expression of three T-lymphocyte activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. J Clin Invest 1999;104:1041-50.
85. Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, Tripathi S, Laufs U, Tripathi J, et al. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endotelial cell expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase. J Biol Chem 1999;274;443-9.
86. Galis Z, Sukhova G, Lark M, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1994;94:2493-503.
87. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billinghurst RC, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. Circulation 1999;99:2503-9.

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

88. Herman MP, Sukhova GK, Libby P, Gerdes N, Tang N, Horton DB, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. Circulation 2001; 104:1899-904.
89. Cianflone D, Ciccirillo F, Buffon A, Trani C, Scabbia EV, Finocchiaro ML, et al. Comparison of coronary angiographic narrowing in stable angina pectoris, unstable angina pectoris, and in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1995;76:215-9.
90. Bogaty P, Brecker SJ, White SE, Stevenson RN, el-Tamimi H, Balcon R, et al. Comparison of coronary angiographic findings in acute and chronic first presentation of ischemic heart disease. Circulation 1993;87:1938-46.
91. Maseri A. Ischemic heart disease. A rational basis for clinical practice and clinical research. New York: Churchill Livingstone, 1995; p. 237-301.
92. Maseri A. The transition from stable to unstable coronary artery disease: a key research target. Ital Heart J 2003;4:345-6.
93. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuzzi AG, et al. Enhanced inflammatory response in patients with pre-infarction unstable angina. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1696-703.
94. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:310-8.
95. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. N Engl J Med 1984; 310:1137-40.
96. Baroldi G, Falzi G, Mariani F. Sudden coronary death: a postmortem study in 208 selected cases compared to 97 «control» subjects. Am Heart J 1979;98:20-31.
97. Kragel AH, Gertz SD, Roberts WC. Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major coronary epicardial arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1991; 18:801-8.
98. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Morbini P, Aguzzi A, Fasani R, et al. Coronary thrombosis in non-cardiac death. Cor Art Dis 1993;4:751-9.
99. Davies MJ. Macroscopic or microscopic view of coronary thrombi. Circulation 1990;82(Suppl 3):38-46.
100. Promerance A. Peri-arterial mast cells in coronary atheroma and thrombosis. J Path Bact 1958;76:55-70.
101. Schwartz CJ, Mitchell Jr. Cellular infiltration of the human arterial adventitia associated with atheromatous plaque. Circulation 1962;26:73-8.
102. Gown AM, Tsukada T, Ross R. Human atherosclerosis. Immuno-histochemical analysis of cellular composition of human atherosclerotic lesions. Am J Pathol 1986;125:191-207.
103. Hansson GK, Holm J, Jonasson L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. Am J Pathol 1989;135:169-75.
104. Sato T, Takebayashi S, Kohchi K. Increased subendothelial infiltration of the coronary arteries with monocytes/macrophages in patients with unstable angina. Atherosclerosis 1987;68:191-7.
105. Khochi K, Takebayashi S, Hikori T, Nobuyoshi M. Significance of adventitial inflammation of the coronary in patients with unstable angina: results at autopsy. Circulation 1985;71:709-16.
106. Wallsh E, Weinstein GS, Franzone A, Clavel A, Rossi PA, Kreps E. Inflammation of the coronary arteries in patients with unstable angina. Texas Heart Institute J 1986;16:105.
107. Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT, Roberts WC. Morphometric analysis of the composition of coronary arterial plaques in isolated unstable angina pectoris with pain at rest. Am J Cardiol 1990;66:562-7.
108. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Concardi M, Porcu E, Specchia G. Expression of growth factors and oncogene products in human normal and atherosclerotic coronary arteries with and without thrombosis. Pathol Res Pract 1993;189:637.
109. Flugelman MY, Virmani R, Correa R, Yu ZX, Farb A, Leon MB, et al. Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with non fatal unstable angina. A clue to the mechanism of transformation from stable to the unstable clinical state. Circulation 1993;88:2493-500.
110. Dalen JE, Ockene IS, Alpert JS. Coronary spasm, coronary thrombosis and myocardial infarction: a hypothesis concerning the pathophysiology of acute myocardial infarction. Am Heart J 1982;104:1119-24.
111. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, DeMarchena E, Interian A, Jr, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. N Engl J Med 1992;326:1451-5.
112. Oshima S, Ogawa H, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Miyagi H. Increased plasma fibrinopeptide A levels during attacks induced by hyperventilation in patients with coronary vasospastic angina. J Am Coll Cardiol 1989;14:150-4.
113. Irie T, Imaizumi T, Matuguchi T, Koyanagi S, Kanaide H, Takeshita A, et al. Increased fibrinopeptide A during anginal attacks in patients with variant angina. J Am Coll Cardiol 1989;14:589-94.
114. McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Haider AW, Kaski JC, Maseri A. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable and variant angina. N Engl J Med 1991;324:648-54.
115. Bertrand ME, La Blanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. Circulation 1982;65:1299-306.
116. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction: value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. N Engl J Med 1987;317:1055-9.
117. Maseri A, Crea F. Segmental control of vascular tone in the coronary circulation and pathophysiology of ischemic heart disease. J Appl Cardiovasc Biol 1991;2:163.
118. Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and coronary vasoconstriction: the case for a distinction. Circulation 1990;81:1983-91.
119. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, Ghini AS, Chiariello L, et al. Unstable angina and elevated c-reactive protein levels predict enhanced vasoreactivity of the culprit lesion. Circulation 2001;104:1471-6.
120. Dinerman JL, Mehta JL, Saldeen TG, Emerson S, Wallin R, Davda R, et al. Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1990;15:1559-63.
121. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, Zini G, Monaco C, Caligiuri G, et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. J Am Coll Cardiol 1996;27:611-6.
122. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, Mazzucchelli I, Fossati G, Pasotti D, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. Circulation 1993;88:358-63.
123. Serneri GG, Abbate R, Gori AM, Attanasio M, Martini F, Giusti B, et al. Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. Circulation 1992;86:790-7.
124. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in «active» coronary artery disease. Am J Cardiol 1990;65:168-72.
125. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and plasma amyloid A protein. Adv Immunol 1983;34:141-212.
126. Monaco C, D'Onofrio G, Rossi E, Milazzo D, Citterio F, Zini G, et al. Neutrophils are activated in acute coronary syndromes but not in severe peripheral vascular disease: a clue for different pathogenetic mechanisms? Circulation 1994;8:I-732.
127. Biasucci LM, Liuzzo G, Caligiuri G, van de Greef W, Quaranta

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

G, Monaco C, et al. Episodic activation of the coagulation system in unstable angina does not elicit an acute phase reaction. Am J Cardiol 1996;77:85-7.
128. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuzzi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. Circulation 1996;94:2373-80.
129. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. Circulation 1998;98:2370-6.
130. Collins T, Cybulsky MI. NF-kB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? J Clin Invest 2001;107:255-64.
131. De Martin R, Hoeth M, Hofer-Warbinek R, Schmid JA. The transcription factor NF-kappa B and the regulation of vascular cell function. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:E83-8.
132. Monajemi H, Arkenbout EK, Pannekoek H. Gene expression in atherogenesis. Thromb Haemost 2001;86:404-12.
133. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:4533-7.
134. Oleksowicz L, Mrowiec Z, Isaacs R, Dutcher JP, Puszkin E. Morphologic and ultrastructural evidence of interleukin-6 induced platelet activation. Am J Hematol 1995;48:92-9.
135. Newby AC, Zaltsman AB. Fibrous cap formation or destruction: the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. Cardiovasc Res 1999;41: 345-60.
136. Plutzky J. Atherosclerotic plaque rupture: emerging insights and opportunities. Am J Cardiol 1999;84:J15-20.
137. George SJ. Tissue inhibitors of metalloproteinases and metalloproteinases in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1998;9:413-23.
138. Zeiher AM, Ihling C, Pistorius K, Schachinger V, Schaefer HE. Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes. Lancet 1994;344:1405-6.
139. Yang ZH, Richard V, Von Segesser L, Bauer E, Stulz P, Turina M, et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries. A new mechanism of vasospasm? Circulation 1990;82:188-95.
140. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaike R, Sakata M, et al. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. J Clin Invest 1996;97:769-76.
141. Liuzzo G, Angiolillo DJ, Buffon A, Rizzello V, Colizzi C, Ginnetti F, et al. Enhanced response of blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide-challenge in patients with recurrent unstable angina. Circulation 2001;103:2236-41.
142. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. Circulation 1999;100:2135-9.
143. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. Circulation 2000;101:2883-8.
144. 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.
145. Spagnoli LG, Bonanno E, Mauriello A, Palmieri G, Partenzi A, Sangiorgi G, et al. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002;40:1579-88.
146. 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.
147. Caligiuri G, Liuzzo G, Biasucci LM, Maseri A. Immune system activation follows inflammation in unstable angina: pathogenetic implications. J Am Coll Cardiol 1998;32:1295-304.
148. Biasucci LM, Liuzzo G, Ciervo A, Petrucca A, Piro M, Angiolillo DJ, et al. Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. Circulation 2003;107:3015-7.
149. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N Engl J Med 1997;337:1648-53.
150. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med 1992;327:146-50.
151. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. Am J Cardiol 1998;81:1405-10.
152. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998;82: 715-9.
153. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. J Am Coll Cardiol 2000;35: 1535-42.
154. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2000;343:1139-47.
155. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, De Lemos JA, McCabe CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. J Am Coll Cardiol 2000;36:1812-7.
156. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. J Am Coll Cardiol 1997; 29:43-8.
157. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. Lancet 1999; 354:1757-62.
158. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. Circulation 2001;103:2891-6.
159. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. JAMA 2001;286:2405-12.
160. FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Lancet 1999;354:708-15.
161. Lenderink T, Boersma E, Heeschen C, Vahanian A, De Boer MJ, Umans V, et al. Elevated troponin T and C-reactive protein predict impaired outcome for 4 years in patients with refractory unstable angina, and troponin T predicts benefit of treatment with abciximab in combination with PTCA. Eur Heart J 2003;24:77-85.
162. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivasta-

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

tin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. Circulation 2001;103:276-83.
163. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. Circulation 2003;108:1560-6.
164. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1257-66.
165. Lee CW, Chae JK, Lim HY, Hong MK, Kim JJ, Park SW, et al. Prospective randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis after intracoronary stent implantation. Am Heart J 1999;138:60-3.
166. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, et al. Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study). J Am Coll Cardiol 2002;40:1935-42.
167. Altman R, Scazziota A. Papel de los antiinflamatorios en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. De la ateroinflamación a la aterotrombosis. Rev Esp Cardiol 2003;56:9-15.
168. Biasucci LM, Liuzzo G, Porto A, Di Giannuario G, Lomaglio D, Piro M, et al. Safety and effectiveness of celecoxib in patients with refractory unstable angina not suitable for revascularization [abstract]. Eur Heart J 2003;4:618.
169. Duval C, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Staels B. The role of PPARs in atherosclerosis. Trends Mol Med 2002;8:422-30.
170. Madej A, Okopien B, Kowalski J, Zielinski M, Wysocki J, Szygula B, et al. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. Int J Clin Pharmacol Ther 1998;36:345-9.
171. Varo N, Vicent D, Libby P, Nuzzo R, Calle-Pascual AL, Bernal MR, et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients: a novel target of thiazolidinediones. Circulation 2003;107:2664-9.
172. Marx N, Imhof A, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Circulation 2003;107:1954-7.
173. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2002;106:679-84.
174. Kanters E, Pasparakis M, Gijbels MJ, Vergouwe MN, Partouns-Hendriks I, Fijneman RJ, et al. Inhibition of NF-kappaB activation in macrophages increases atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. J Clin Invest 2003;112:1176-85.