

Prevención y tratamiento del síndrome coronario agudo

Antonio J. Domínguez Franco, Margarita Pérez Caravante, Manuel F. Jiménez Navarro y Eduardo de Teresa Galván

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Los síndromes coronarios agudos (SCA) son la manifestación clínica final de un proceso inflamatorio crónico de la pared vascular puesto en marcha por diferentes agentes que causan daño en el endotelio. La rotura o la erosión de la placa aterosclerótica vulnerable provocan la trombosis y la aparición de los SCA. La respuesta inflamatoria local y sistémica desempeña un papel fundamental en la vulnerabilidad y la rotura de la placa. En el presente artículo revisaremos la fisiopatología, las técnicas disponibles para la detección de la placa vulnerable, el papel de las estatinas en el SCA (ensayos clínicos publicados) y las implicaciones terapéuticas para la prevención de las complicaciones trombóticas de la aterosclerosis.

Palabra clave: *Síndrome coronario agudo. Inflamación. Placa vulnerable. Aterosclerosis. Trombosis. Estatinas. Prevención.*

Prevention and Treatment of Acute Coronary Syndrome

Acute coronary syndrome is the ultimate clinical manifestation of the chronic inflammation of the vascular wall that results from various processes which damage the endothelium. Rupture of atherosclerotic plaque causes thrombosis and leads to acute coronary syndromes. Both local and systemic inflammatory responses have important influences on plaque vulnerability and rupture. In the present article, we review disease pathophysiology, the techniques available for detecting vulnerable plaque, the role of statins in acute coronary syndromes (based on published clinical trials), and the therapeutic implications of preventing the thrombotic complications of atherosclerosis.

Key words: *Acute coronary syndrome. Inflammation. Vulnerable plaque. Atherosclerosis. Thrombosis. Statins. Prevention.*

FISIOPATOLOGÍA DE LA PLACA VULNERABLE

En los últimos tiempos hemos asistido a avances cruciales en la comprensión de la fisiopatología de la aterosclerosis. Hoy día sabemos que la disfunción endotelial y la inflamación desempeñan un papel fundamental en la génesis, la progresión y las complicaciones de esta compleja enfermedad¹⁻³.

El endotelio de la pared vascular tiene una función vital que consisten en mantener unas condiciones hemostáticas y hemodinámicas constantes a través de la producción equilibrada de sustancias vasoactivas (vasodilatadores potentes como el óxido nítrico y vasoconstrictores potentes como la endotelina-1) y trombóticas/antitrombóticas.

La disfunción endotelial puede estar causada por numerosos factores proinflamatorios (estrés oxidativo, productos finales de la glucosilación en pacientes diabéticos, tabaquismo, hipertensión, infecciones, lipoproteínas oxidadas, etc.)⁴⁻⁷, que en estadios iniciales provocan una disminución en la síntesis de óxido nítrico, lo cual produce una alteración en la vasodilatación. Posteriormente, las células endoteliales incrementan la expresión de diversas moléculas de adhesión, que facilitan la adhesión de macrófagos y plaquetas a la pared del vaso a través de receptores de la superficie celular³. El reclutamiento continuado de células inflamatorias, la proliferación de células musculares lisas y la acumulación de colesterol en las células inflamatorias activadas son los factores biológicos que determinan el crecimiento de la placa aterosclerótica^{2,8}. Estas células inflamatorias activadas son las causantes, en última instancia, de la liberación de factor tisular, principal desencadenante de la cascada de la coagulación, que produce la trombosis y cierra el proceso de aterotrombosis.

Conocemos, por estudios clásicos de pacientes en los que se realizó una coronariografía en las semanas

Correspondencia: Dr. E. de Teresa.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria.
Campus de Teatinos, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: edeteresa@secardiologia.es

previas a la presencia de un síndrome coronario agudo (SCA), que en casi dos terceras partes de los casos la lesión causante determinada mediante angiografía era < 70%^{9,10}.

Gracias a estudios anatomopatológicos de pacientes muertos tras un SCA sabemos que las placas vulnerables causantes de eventos isquémicos agudos tienen características propias que las diferencian de las de los pacientes con enfermedad coronaria estable.

La placa vulnerable presenta unas características fundamentales:

1. Una intensa reacción inflamatoria local (este aspecto se comenta con extensión más adelante).
2. Rotura o erosión.
3. Presencia de trombo intracoronario.
4. Vasorreactividad aumentada.

Rotura/erosión de la placa

La rotura, que comporta la exposición de componentes muy trombogénicos de la placa de ateroma que activan la coagulación y la formación de trombos, es el mecanismo que explica aproximadamente dos terceras partes de los SCA. Este proceso ocurre cuando el estrés mecánico de la cobertura fibrosa de la placa sobrepasa el nivel crítico que es capaz de soportar el tejido, pero no es consecuencia únicamente de un proceso mecánico local, ya que la inflamación desempeña un papel fundamental^{1,2}.

Las placas vulnerables poseen unas características histomorfológicas propias:

- Tienen un volumen grande.
- Presentan un remodelado positivo o externo (con una expansión arterial externa, lo que explicaría que sean placas no estenóticas).
- Tienen un núcleo lipídico amplio (> 40%) de cristales de colesterol libre, ésteres de colesterol y lípidos oxidados impregnados de factor tisular altamente trombogénico¹¹.
- Cápsula fibrosa delgada con menos matriz extracelular (colágeno y proteoglicanos) y menos células musculares lisas.
- Abundante infiltración de células inflamatorias (macrófagos, células T y mastocitos) en la cobertura fibrosa y la adventicia^{12,13}.
- Neovascularización en la adventicia y la íntima (favorecida por la secreción de citocinas y factores de crecimiento que activan la angiogénesis por parte de las células inflamatorias activadas)^{14,15}.

Todas estas características hacen a la placa vulnerable a la rotura.

Sin embargo, este concepto clásico de rotura de placa como causante de SCA no se encuentra presente hasta en un tercio de las placas inestables. En estos ca-

sos sólo se observa erosión del endotelio que cubre la placa. La formación de trombo en estas circunstancias podría verse facilitada por un estado de trombogenicidad sistémica aumentada. Este mecanismo es más frecuente en pacientes jóvenes, fumadores y mujeres^{16,17}.

Presencia de trombo intracoronario

Tras la rotura o la erosión de la placa, el trombo resultante puede ocluir el vaso o persistir como un trombo mural no oclusivo, dando lugar al SCA. Diversos factores son moduladores de la respuesta trombótica a la rotura/erosión: el tamaño y la composición de la placa (placas ricas en lípidos, por el elevado contenido de factor tisular del núcleo lipídico¹¹), el número y la activación de las células inflamatorias (la apoptosis de los macrófagos cargados de lípidos, la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa favorecen la actividad procoagulante del endotelio), las condiciones reológicas del flujo, así como factores sistémicos inductores de hipercoagulabilidad^{18,19}.

La principal fuente de factor tisular es el macrófago. La muerte por apoptosis de éste impregnaría el núcleo lipídico con micropartículas cargadas de factor tisular, convirtiéndolo en altamente trombogénico²⁰. Por tanto, las células inflamatorias pueden modificar la trombogenicidad de la placa.

Asimismo, se ha demostrado que los neutrófilos activados pueden contribuir directamente a la trombosis y liberar productos que favorecen la agregación plaquetaria.

Reactividad vascular

Se trata de un fenómeno local²¹. En la placa inestable, las células musculares lisas son estimuladas para la contracción, en contacto con las plaquetas activadas como consecuencia de la acción de mediadores como la serotonina, el tromboxano A₂, la trombina y la endotelina 1. Es esta última el vasoconstrictor más potente y es importante señalar que no sólo se produce en el endotelio, sino que también es sintetizada por macrófagos y neutrófilos activados, lo que indica que la inflamación también influye en este aumento de la reactividad vascular local²².

INFLAMACIÓN Y SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Son numerosos los estudios que han demostrado el papel de la inflamación en la fisiopatología de la aterosclerosis y sus complicaciones¹⁻³. La respuesta inflamatoria participa no sólo en el origen del proceso aterosclerótico, sino también en el crecimiento de las lesiones y, fundamentalmente, en la aparición de las complicaciones aterotrombóticas. En la forma de presentación y evolución de un SCA hay una gran varia-

bilidad intraindividual e interindividual, reflejo de la diferencia en la respuesta inflamatoria a los estímulos aterogénicos.

Estudios clásicos *post mortem* han mostrado que las placas causantes de un SCA presentan un mayor número de células inflamatorias que las placas de los pacientes fallecidos en la fase estable de la enfermedad^{23,24}. Estas células son macrófagos monocíticos, pero también pueden ser linfocitos T activados y mastocitos. Se localizan en los lugares adyacentes a la rotura de la placa, así como en la adventicia alrededor de las áreas de neovascularización, características de las placas inestables^{25,26}.

Dichas células son reclutadas mediante la acción de moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) o la selectina E. Las células endoteliales activadas también son capaces de secretar numerosas moléculas quimiotácticas, como la interleucina (IL) 8, la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) o el factor estimulante de colonias (M-CSF)^{1-3,9}.

Diversos factores favorecen la acumulación y la activación de estas células inflamatorias, como los lípidos oxidados, las citocinas, un incremento de la actividad de la angiotensina II, la presión arterial elevada, la diabetes mellitus, las infecciones crónicas ligadas a la pared vascular (p. ej., *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus, etc.) y la activación del sistema inmunitario.

Recientemente, varios autores han formulado la hipótesis de la «desregulación de la matriz» para explicar la rotura de placa. Así, la reducción de los componentes de la matriz (colágeno fibrilar) de la cápsula fibrosa de la placa, motivada por un desequilibrio entre la síntesis y la degradación, provocaría el debilitamiento de la placa y su posterior rotura, tanto espontánea como en respuesta a factores hemodinámicos.

En esta hipótesis, la inflamación tiene un papel crucial. La degradación de la matriz se atribuye a la acción de las metaloproteasas degradadoras de la matriz (MMP) que se expresan en la placa por parte de las células inflamatorias (sobre todo macrófagos y mastocitos) y en menor medida células musculares lisas y endotelio)^{27,28}. En este sentido, se ha demostrado una mayor expresión de MMP-1 y MMP-3 en placas ricas en lípidos²⁹. La regulación de estas enzimas proteasas no es sólo transcripcional, sino que su actividad es controlada a su vez porque se secretan de forma inactiva junto con inhibidores de MMP, de modo que una disminución de estos inhibidores conduciría a un aumento de la proteólisis de la placa³⁰.

Las MMP pueden ser activadas por plasmina (producida por el activador del plasminógeno por parte de los macrófagos), tripsina y quimasa (derivada de la desgranulación de los mastocitos). El incremento de la producción de MMP puede ser inducido por lípidos oxidados, la proteína de shock térmico de *Chlamydia*, la unión del ligando CD-40 al receptor (CD40L), las citocinas inflamatorias, la tenascina-C derivada de los

macrófagos y el estrés hemodinámico³¹⁻³³. Así pues, en la placa aterosclerótica se encuentran todos los componentes necesarios para la activación de las MMP.

Por otra parte, la reducción de la síntesis de la matriz (por disminución de la función de las células musculares lisas o su número) también tiene como consecuencia el debilitamiento de la placa. En estudios *in vitro* se ha demostrado que el interferón gamma producido por células T activadas inhibe la expresión génica del colágeno de las células musculares lisas. También se ha evidenciado la presencia de muerte por apoptosis de células musculares lisas en placas humanas³⁴.

Por último, hay que añadir que el papel crucial que desempeña la inflamación en la complicación de la placa aterosclerótica se ve reforzado por estudios que han demostrado el aumento de las concentraciones plasmáticas de varias moléculas proinflamatorias. Esto reforzaría la teoría de la relación entre lo que ocurre en la sangre y la pared vascular. De todas estas moléculas, sin duda alguna la más estudiada y utilizada como marcador inflamatorio es la proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado que se caracteriza por su rápida e intensa respuesta ante un estímulo inflamatorio agudo. Ejerce funciones proaterogénicas: favorece el adelgazamiento de la cápsula fibrosa, es capaz de unirse a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y favorecer su captación por los macrófagos, reducir la producción de óxido nítrico, activar MMP, inhibir la fibrinólisis y aumentar la producción de la endotelina³⁵.

Otras moléculas inflamatorias utilizadas como marcadores pronósticos son la MCP-1, las moléculas de adhesión, varias MMP, CD40L o el grado de actividad de NF-κB en leucocitos circulantes³⁶⁻³⁸.

DETECCIÓN DE LA PLACA VULNERABLE

En los últimos años se han desarrollado diversas técnicas, la mayoría de ellas invasivas, para la detección de lesiones coronarias susceptibles de convertirse en inestables. Las técnicas invasivas para la detección de placa vulnerable podemos dividir las en dos grandes grupos: las que analizan las características morfológicas de la placa, como la ecografía intracoronaria (IVUS), la angioscopia, la tomografía óptica de coherencia (OCT) y la resonancia magnética intracoronaria, y las que estudian la composición y las características funcionales, como la termografía intravascular, la espectroscopia, la elastografía y la palpografía. En la tabla 1 mostramos una comparación de la sensibilidad de las principales técnicas intracoronarias en la detección de las diferentes características de la placa vulnerable³⁹.

La IVUS es la técnica diagnóstica más utilizada por ser la más accesible y con mayor experiencia acumulada. Ofrece una visión tomográfica de las coronarias y muestra una elevada correlación con la histología en los estudios de validación *in vitro*⁴⁰. Sin embargo, la

TABLA 1. Sensibilidad de las diferentes técnicas intracoronarias para la detección de los componentes de la placa vulnerable

	IVUS	Angioscopia	OCT	Termografía	Espectroscopia	RM ic
Cápsula fibrosa			> 90%			
Núcleo lipídico	80-90%	80-90%	> 90%		80-90%	80-90%
Calcio	> 90%		> 90%		80-90%	80-90%
Trombo		> 90%				
Inflamación				> 90%	80-90%	80-90%

IVUS: ecografía intracoronaria; OCT: tomografía de coherencia óptica; RM ic: resonancia magnética intracoronaria. Los cuadros en blanco indican sensibilidades < 50-80%. Modificada de Ritchie et al⁹⁹.

caracterización precisa, sobre todo de las placas ricas en lípido, es un problema por resolver⁴¹.

La angioscopia puede detectar la presencia de trombo e irregularidades intravasculares, como ulceraciones o fisuras de la capa íntima. El color amarillo en la angioscopia se correspondería con la placa vulnerable⁴². Su inconveniente es que no puede cuantificar la parte central lipídica de la placa.

La TCO⁴³ es una técnica que permite una alta resolución (resolución axial de 15 μm , muy superior al de la IVUS) y, por tanto, permite la visualización *in vivo*, en tiempo real, de la cápsula fibrosa fina (el umbral para definir una placa como «fina» es < 65 μm).

La termografía intravascular⁴⁴ se basa en el principio del aumento de temperatura de las placas causantes del SCA frente a las estables, en relación con la reacción inflamatoria de la pared vascular. Asimismo, las placas que tienen mayor temperatura tras una angioplastia son más propensas a complicarse en el futuro⁴⁵.

La espectroscopia Raman⁴⁶ nos permite definir la composición química de los tejidos (detección del calcio de la placa), pero sólo ofrece información respecto a la superficie del vaso, como la angioscopia.

La elastografía⁴⁷ y la palpografía⁴⁸ mediante eco intravascular permiten estudiar las propiedades tisulares mecánicas locales. Detectan pequeños movimientos oscilatorios de los componentes de las lesiones. Para un cambio de presión definido, los tejidos blandos (lípidos) presentan una mayor deformación que los duros (calcio-fibrosis). No permiten realizar una cuantificación. Su sensibilidad y especificidad en la detección de placas vulnerables humanas en autopsia son del 88 y el 89%⁴⁸.

Por último, dentro de las técnicas invasivas, recientemente se ha incorporado la resonancia magnética intravascular⁴⁹ con resultados prometedores, ya que permite identificar con precisión la presencia de lípidos en la pared vascular. Sin embargo, su viabilidad *in vivo* todavía es lejana por los tiempos de adquisición y análisis de las imágenes.

Sobre las técnicas no invasivas, destacamos las aportaciones de la tomografía computarizada (TC) multicorte y la resonancia magnética (RM), gracias a los trabajos del grupo de Fuster et al⁵⁰. La TC tiene las ventajas de la adquisición rápida de imágenes y la de-

tección del calcio coronario, y sus limitaciones son los artefactos en las coronarias muy calcificadas y su falta de capacidad para la caracterización tisular. Esta última característica la aporta la RM, que ha demostrado su utilidad en estudios de placas carotídeas y aórticas, y es capaz de mostrar la reducción del contenido lipídico en respuesta al tratamiento con estatinas^{51,52}. En el campo de las coronarias, se han producido grandes avances en la RM, pero aún se necesita mejorar la resolución temporal y espacial.

Ninguna de estas técnicas responde por sí sola al problema de la detección de la placa vulnerable y probablemente en un futuro se utilizará la combinación de varias de ellas –técnicas de alta resolución (IVUS, OCT, RM) para evaluar las características morfológicas junto con otras que analicen las características funcionales (termografía, elastografía, etc.)– para dar respuesta a esta importante pregunta.

Por último, añadiremos que, gracias a estas técnicas emergentes, actualmente nos replanteamos el concepto de «placa vulnerable». Así, en varios estudios en los que se ha utilizado IVUS, angioscopia y palpografía se ha detectado una incidencia elevada de placas de riesgo alto en todo el árbol coronario^{53,54}. En el estudio de Rioufol et al⁵⁵ se detectó rotura de al menos una placa alejada de la lesión inicial en el 80% de los pacientes, en el 71% localizada en otra arteria coronaria y en el 12,5%, en 2 arterias distintas. En el 40% de los casos de SCA se han identificado múltiples roturas de placas en arterias situadas en lugares remotos de la localización aguda. Además, se ha demostrado que la presencia de placas múltiples es un factor predictor independiente de eventos agudos en el futuro⁵³.

Así pues, el concepto de «paciente vulnerable» se referiría al que, a la luz de los datos de que disponemos, respondería de forma integral a este proceso difuso que es la aterotrombosis.

ENSAYOS CLÍNICOS CON ESTATINAS EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Revisaremos los tres principales ensayos con estatinas en el SCA: el MIRACL, el PROVE IT-TIMI 22 y el A a Z (fase Z).

El primer ensayo aleatorizado con estatinas en la fase inicial del SCA fue el MIRACL⁵⁶. En él se aleatorizó a 3.086 pacientes con angina inestable/infarto sin onda Q para recibir atorvastatina 80 mg frente a placebo desde las 24-96 h del ingreso. Se excluyó a los pacientes con colesterol > 270 mg/dl, insuficiencia renal o hepática y diabetes tipo 1, así como aquellos en los que se hubiera planeado una revascularización coronaria en el momento de la inclusión. El objetivo final primario combinado a las 16 semanas era muerte, infarto agudo de miocardio no fatal, parada cardíaca o isquemia miocárdica sintomática con hospitalización.

El 86% en el grupo de atorvastatina y el 88% en el de placebo completaron el tratamiento. No hubo diferencias en las características basales entre ambos grupos. Los valores medios de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en el momento de la inclusión eran de 124 mg/dl. Al final del estudio, los valores de cLDL habían aumentado un 12%, con 135 mg/dl en el grupo placebo y una reducción del 40% en el grupo de atorvastatina, con 72 mg/dl. Con respecto al objetivo final, fue del 14,8% en el grupo atorvastatina frente al 17,4% en el grupo placebo, con una diferencia absoluta del 2,6% y un riesgo relativo (RR) de 0,84 (intervalo de confianza [IC] al límite de la significación estadística, 0,70-1,00). Al desglosar este objetivo combinado, la reducción se produjo a expensas de la rehospitalización por isquemia (el 8,4% en el grupo placebo frente al 6,2% en el de atorvastatina; RR = 0,74; IC del 95%, 0,57-0,95), ya que en la muerte, el infarto no fatal y la parada recuperada las diferencias no fueron significativas.

Tampoco hubo diferencias en cuanto a la incidencia de revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca descompensada o la angina sin evidencia objetiva de isquemia. Sí hubo una reducción en la incidencia de ictus fatal y no fatal en el grupo atorvastatina. La elevación de enzimas hepáticas 3 veces por encima del valor de referencia ocurrió en el 2,5% de pacientes en el grupo atorvastatina, frente al 0,6% en el de placebo ($p < 0,01$). De ellos, sólo 3 requirieron ingreso por hepatitis que se solucionó al suspender el tratamiento. No hubo casos de miositis. El número de pacientes que fue necesario tratar (NNT) para prevenir el objetivo final primario (en su mayoría angina recurrente) era de 38. El NNT para causar una elevación enzimática hepática significativa fue de 53 pacientes.

Los autores defienden que este régimen agresivo en el SCA reduce los eventos isquémicos recurrentes de forma concordante con la que se había demostrado en la enfermedad coronaria estable con las dosis convencionales de estatinas, y que la reducción absoluta del 2,6% en un período corto (16 semanas) es mayor, en proporción, que la obtenida con un tiempo mayor en los ensayos realizados en la fase estable de la enfermedad. Asimismo, los valores basales de colesterol (124 mg/dl) eran bastante inferiores que los hallados en los

estudios clásicos con estatinas (4S⁵⁷, CARE⁵⁸, LIPID⁵⁹) y, aun así, se alcanzaron valores más bajos de cLDL que en estos estudios. Los autores indican que la terapia intensiva no debe, pues, estar influida por los valores basales de colesterol.

El siguiente paso era comparar un régimen de estatinas intensivo frente a uno moderado, así como tratar de determinar el valor óptimo de cLDL y su efecto en la mortalidad y los eventos cardiovasculares a medio plazo. Para ello se diseñó el estudio PROVE-IT TIMI-22⁶⁰, en el que se aleatorizó a 4.162 pacientes hospitalizados por SCA (con o sin elevación del segmento ST) dentro de los primeros 10 días, para recibir tratamiento con pravastatina 40 mg (terapia estándar) con el objetivo de reducir los valores de cLDL a 100 mg, frente a atorvastatina 80 mg (terapia intensiva) con la intención de reducir estos valores por debajo de 70 mg. Los pacientes debían estar estables y eran incluidos tras la revascularización percutánea si estaba planeada (el 68% en ambos grupos). El seguimiento fue de 24 meses. El estudio fue diseñado para establecer la no inferioridad del tratamiento convencional frente al intensivo. Se excluyó a los pacientes que estuvieran tomando previamente una dosis de 80 mg de cualquier estatina. En el momento de la aleatorización, la media de cLDL era de 106 mg/dl en ambos grupos, obteniéndose unos valores medios de 95 mg/dl en el grupo pravastatina y de 62 mg/dl en el de atorvastatina.

El objetivo final primario combinado fue: muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, angina inestable con hospitalización, revascularización después de 30 días de la aleatorización y accidente cerebrovascular, y fue del 26,3% en el grupo de tratamiento estándar y del 22,4% en el de tratamiento intensivo ($p < 0,005$). El beneficio de la terapia intensiva comenzó a objetivarse a los 30 días de seguimiento, de forma similar al estudio MIRACL. De manera individual en el objetivo combinado, la reducción no consigue ser estadísticamente significativa para la muerte y/o el infarto y el ictus, y sí para la reducción de la hospitalización por angina inestable (el 3,8 frente al 5,1%; $p < 0,02$) y la necesidad de revascularización (el 16,3 frente al 18,8%; $p < 0,04$). Por subgrupos, los beneficios afectaron a la mayoría de ellos; sin embargo, los pacientes con elevación del segmento ST (el 22,6 frente al 24,2%), los > 65 años (el 28,1 frente al 29,5%) y los pacientes con valores basales de cLDL < 125 mg/dl (el 23,5 frente al 25,6%) eran claramente los menos beneficiados. Los pacientes con valores > 125 mg/dl tuvieron una reducción del RR para el objetivo final primario combinado del 34% (7% absoluto) en el grupo de terapia intensiva.

La tolerancia fue buena. Sin embargo, a los 2 años, el 33% de los pacientes con pravastatina y el 30,4% de atorvastatina habían dejado el tratamiento. La elevación de las enzimas hepáticas 3 veces por encima de su valor normal fue más frecuente en el grupo de ator-

vastatina (el 3,3 frente al 1,1%; $p < 0,001$). No hubo casos de rhabdomiólisis, y las elevaciones de la creatinina (CK) y las mialgias fueron similares (el 2,7 frente al 3,3%).

Los autores concluyen que el mecanismo exacto del beneficio de la terapia intensiva es difícil de establecer, aunque en buena parte es debido al mayor descenso de la concentración de colesterol conseguido. Sin embargo, no puede excluirse el efecto pleiotrópico (antiinflamatorio) de las estatinas, que podría ser distinto entre ambas. Finalmente, los autores defienden una modificación en las guías de actuación a la vista de los resultados obtenidos. Así, el objetivo de disminuir el cLDL a 100 mg/dl, tras un SCA debería ser menor. Por tanto, estos resultados han influido en las últimas guías americanas (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)⁶¹, que recomiendan valores < 70 mg/dl en los pacientes de muy alto riesgo, como los que han presentado un SCA.

Sin embargo, estas recomendaciones deben tomarse con cautela, ya que la efectividad de la terapia intensiva no es igual en todos los pacientes tras un SCA, a la vista de los resultados del PROVE-IT.

Por último, en la fase Z del ensayo A a Z⁶², en pacientes estabilizados tras un SCA con o sin elevación del segmento ST (población similar al PROVE-IT) se comparó un régimen intensivo de 40 mg de simvastatina el primer mes seguido de 80 mg posteriormente, frente a uno conservador con placebo el primer mes y simvastatina 20 mg después. El porcentaje de revascularización fue menor que en el PROVE-IT (44%). Los valores de cLDL al inicio fueron de 111 mg/dl, descendiendo a 77 mg/dl en el mes 8 en el grupo conservador y a 62 mg/dl en el mes 4 en el grupo intensivo. La tolerancia fue similar a la hallada en los ensayos anteriores. El objetivo final primario combinado: muerte, IAM no fatal, reingreso por SCA (con cambios electrocardiográficos o elevación de marcadores) e ictus fue del 16,7% en el grupo conservador y del 14,4% en el intensivo, sin alcanzar significación estadística (*hazard ratio* [HR] = 0,89; IC del 95%, 0,76-1,04); sólo se encontraron diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular (el 5,4 frente al 4,1%; HR = 0,75; IC del 95%, 0,57-1, con un NNT de 77 pacientes para evitar 1 muerte cardiovascular) y no en el reingreso por SCA, la revascularización coronaria o el ictus. Los autores justifican estos resultados por el menor número de eventos alcanzado y el diferente tratamiento del SCA frente a, por ejemplo, el estudio PROVE-IT. Además, frente a los anteriores estudios, que demostraron un beneficio precoz, las diferencias no comenzaron a aparecer hasta los 12 meses, probablemente por la más tardía instauración de la terapia intensiva. Así, por ejemplo, las concentraciones de PCR a los 30 días no variaron al comparar a ambos grupos, lo cual muestra una falta de efecto antiinflamatorio.

En la tabla 2 se muestra una comparativa de estos tres ensayos clínicos.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS EN LA PREVENCIÓN

Las estrategias terapéuticas encaminadas a la prevención tras un SCA son todas las medidas dirigidas a la «estabilización de la placa», es decir, a cambiar su composición, reducir su carga inflamatoria y, así, el riesgo de rotura y la consiguiente trombosis.

En estudios realizados en animales se ha demostrado que la reducción de lípidos de la dieta, el tratamiento con estatinas o la administración directa de apo A-I y de partículas de lipoproteínas de alta densidad similar a las del HDL pueden disminuir el contenido lipídico de la placa, reducir la inflamación, en algunos casos reducir los valores de MMP y de factor tisular, e incrementar el colágeno de las lesiones ateroscleróticas⁶³⁻⁶⁵.

Clínicamente se han estudiado numerosos marcadores (fundamentalmente la PCR) para analizar el efecto de las estatinas y otros fármacos sobre el estado inflamatorio y la estabilización de la placa.

En diferentes trabajos se ha demostrado que las estatinas reducen los valores de PCR⁶⁶. La importancia de este hecho radica en que los valores de PCR tienen un valor predictivo para el desarrollo de SCA, tanto en prevención primaria como secundaria^{67,68}. Son los pacientes con valores más elevados de PCR los que mayor beneficio obtienen con la terapia con estatinas^{67,69}. Por ejemplo, en el ensayo clínico PROVE-IT se observó que en el subgrupo de pacientes que alcanzaban unos valores de colesterol < 70 mg/dl y de PCR < 2 mg/l (el 44% de los pacientes tratados con 80 mg de atorvastatina y el 11% de los tratados con 40 mg de pravastatina), se reducía en un 28% el RR de infarto o muerte vascular (HR = 0,72; IC del 95%, 0,52-0,99)⁷⁰.

En el ensayo REVERSAL⁷¹, realizado en pacientes con enfermedad coronaria estable, la terapia intensiva con estatinas (atorvastatina 80 mg) producía una mayor reducción de los valores de cLDL y PCR que el grupo de pravastatina 40 mg, y esto se correlacionaba con la progresión de la enfermedad aterosclerótica medida por IVUS. En la misma línea, el estudio ESTABLISH⁷², realizado en pacientes durante un SCA, analiza el efecto de 20 mg de atorvastatina sobre la regresión de placas vulnerables (IVUS) distintas de la lesión causante tratada, frente a placebo. El volumen de placa se redujo de forma significativa en 6 meses y presentó una correlación positiva con el porcentaje de reducción de cLDL.

Las estatinas también han demostrado disminuir los valores de selectina E (molécula de adhesión)⁷³, la MMP⁹⁷⁴, el factor de necrosis tumoral alfa¹¹ y la actividad del factor de transcripción NF- κ B en leucocitos circulantes, lo que refleja su efectividad para disminuir no sólo la inflamación vascular, sino también la sistémica.

TABLA 2. Ensayos clínicos aleatorizados con estatinas en el síndrome coronario agudo

	MIRACL	PROVE-IT	Fase Z (A to Z)
Aleatorización, años	1997-1999	2000-2001	1999-2003
Pacientes incluidos, n	3.086	4.162	4.497
Criterios inclusión	SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable; IAM sin onda Q)	SCA con/sin elevación del segmento ST, estables, tras revascularización percutánea (si estaba planeada)	SCA con/sin elevación del segmento ST, estables, con al menos 1 criterio (diabetes, > 70 años, enfermedad arterial periférica, ictus, cambios en el segmento ST, elevación enzimática o enfermedad coronaria multiviso)
Criterios de exclusión	Colesterol total > 270 mg/dl Revascularización coronaria planeada DM tipo 1 PCI < 6 meses CABG < 3 meses	Colesterol total > 240 mg/dl Tratamiento previo con 80 mg de estatina PCI < 6 meses CABG < 2 meses Insuficiencia hepática/renal	Colesterol total > 250 mg/dl Cualquier tratamiento previo con estatina Insuficiencia hepática/renal Revascularización coronaria planeada en las siguientes 2 semanas
Estrategia	Insuficiencia hepática/renal Atorvastatina 80 mg frente a placebo	Atorvastatina 80 mg frente a pravastatina 40 mg	Simvastatina 40/80 mg frente a placebo + simvastatina 20 mg
Tiempo desde el SCA hasta el tratamiento	63 h	7 días	3,7 días
Seguimiento	16 semanas	24 meses	24 meses
Valores basales de cLDL (mg/dl)	124/124	106/106	112/111
Valores de cLDL al final del estudio (mg/dl)	72/135	62/95	66/81
Mortalidad total (%)			
Conservador	4,4	3,2	6,7
Intensivo	4,2	2,2	5,5
p	NS	0,07	0,08
IAM (%)			
Conservador	7,3	7,4	7,4
Intensivo	6,6	6,6	7,1
p	NS	NS	NS
Revascularización coronaria (%)			
Conservador	16,1	18,8	6,2
Intensivo	16,5	16,3	5,9
p	NS	0,04	NS

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; IAM: infarto agudo de miocardio; NS: no significativo; PCI: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

La aspirina también ha demostrado su capacidad antiinflamatoria y es efectiva sobre todo para la prevención primaria en los sujetos con mayores valores de PCR⁷⁵. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) también reducen la inflamación en las placas de ateroma⁷⁶.

Todos estos trabajos ponen de manifiesto la importancia del control de los factores de riesgo vascular, el cambio de estilo de vida y las acciones farmacológicas (aspirina, estatinas, IECA) sobre la estabilización de la placa y, por tanto, la prevención de las complicaciones aterotrombóticas.

CONCLUSIONES

En los últimos años hemos avanzado notablemente en la comprensión de la fisiopatología de la aterosclerosis. Conocemos el papel fundamental de la lesión inicial sobre el endotelio y la importancia de la respuesta inflamatoria local y sistémica a la hora de poner en marcha los mecanismos de vulnerabilidad y rotura de placa, causantes de los cuadros coronarios agudos. Sin embargo, gracias al avance de las nuevas técnicas de imagen sabemos que la rotura o la erosión de la placa vulnerable no siempre causa un SCA y hemos aprendido que es más correcto hablar de paciente

vulnerable que de placa vulnerable, debido a la naturaleza difusa del proceso aterotrombótico. Disponemos de evidencia clínica sobre diversas medidas terapéuticas y de prevención, así como sobre su capacidad para estabilizar la placa y, por tanto, disminuir la vulnerabilidad del paciente frente a las complicaciones trombóticas. Sin embargo, pese a todos estos avances, es mucho el camino que aún nos queda por recorrer sobre la fisiopatología de este proceso tan complejo como es la aterosclerosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet*. 1999;353:S115-9.
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-72.
- Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hipertension. *Hipertens Res*. 1995;18:87-98.
- Schmidt AM, Yan SD, Watier JL, Stern D. Activation of receptor for advance glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;84:489-97.
- Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endotelial function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:443-58.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary artery disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350:430-6.
- Luscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol*. 1996;7:234-40.
- Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J*. 1988;9:1317-23.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-71.
- Fernández Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative trombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1562-9.
- Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscular cell content. *Br Heart J*. 1993;69:377-81.
- Moreno PR, Bernardi VH, López Cuellar J, Newell JB, McMellon C, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscular cells, and tissue factor in unestable angina. Implication for cell-mediated trombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation*. 1996;94:3090-7.
- Depre C, Havaux X, Wijns W. Neovascularization in human coronary atherosclerotic lesions. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;39:215-20.
- Tenaglia AN, Peters KG, Sketch MH, Annex BH. Neovascularization atherectomy specimens from patients with unestable angina: implications for pathogenesis os unestable angina. *Am Heart J*. 1998;135:10-4.
- Farb A, Burke AP, Tang AI, Liang TV, Mannan P, Amialek J, et al. Coronary plaque erosion without into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden cardiac death. *Circulation*. 1996;93:1354-63.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors ans plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276-82.
- Fernández Ortiz A. Fisiopatología de la angina inestable. Papel de la rotura y trombosis de la placa aterosclerótica. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:S3-12.
- Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernández Ortiz A, et al. Tissue factor modulates the trombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1997;95:594-9.
- Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque trombogenicity. *Circulation*. 1999;99:348-53.
- Miranda Guardiola F, Bosch X. Papel de la inflamación en la patogenia y pronóstico de la angina inestable. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:S13-22.
- Zeiber AM, Goebel H, Schachinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. A clue to the mechanism of the increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation*. 1995;91:941-7.
- Constantinides P. Plaque fissuring in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res*. 1966;6:1-17.
- Friedman M, Van der Bovenkamp GJ. The pathogenesis of a coronary thrombus. *Am J Pathol*. 1966;48:19-44.
- Kaartinen M, Van der Wal AC, Van der Loos CM, Piek JJ, Koch KT, Becker AE, et al. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:606-12.
- Laine P, Karartinen M, Penttila A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventicia of the infarct-relative artery. *Circulation*. 1999;99:361-9.
- Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, Meisel S, Xu XO, Chai NN, et al. Membrane type I matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence ogf activation by proinflammatory mediators. *Circulation*. 1999;99:3103-9.
- 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 trabscriptional profiling. *Circulation*. 2001;104:1899-904.
- Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and-3 in vulnerable human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1999;99:2503-9.
- Shah PK. Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis. *Vasc Med*. 1998;3:199-206.
- Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation*. 1998;98:300-7.
- Mach F, Schobenck U, Fabunmi RP, Murphy C, Atkinson E, Bonnefoy JY, et al. T lymphocytes induce endothelial cell matrix metalloproteinase expression by a CD40L dependant mechanism: implication for tubule formation. *Am J Pathol*. 1999;154:229-38.
- Wallner K, Li C, Shah PK, Fishbein MC, Forrester JS, Kaul S, et al. Tenascin C is expressed in macrophage-rich human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation*. 1999;99:1284-9.
- Malat Z, Tedgui A. Apoptosis In the vasculature: mechanism and functional importance. *Br J Pharmacol*. 2000;130:947-62.
- Torre JI, Ridker PM. Clinical use of high sensitive C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18:471-8.
- Ritchie ME. Nuclear factor- B is selectively and markedly activated in humans with unestable angina pectoris. *Circulation*. 1998;98:1707-13.
- De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Association between plasma levels of monocyte chemo-attractant protein-1 and long term clinical outco-

- mes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:690-5.
38. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Van der Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003;348:1104-11.
 39. MacNeill B, Lowe H, Takano M, Fuster V, Kyung Jang I. Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque. *Current status. Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1333-42.
 40. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR, Tajik AJ, et al. Intravascular ultrasound imaging: *in vitro* validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:145-54.
 41. Potkin BN, Bartoncelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almangor Y, Roberts WC, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990;81:1575-85.
 42. Ueda Y, Kondo N, Hirayama A, Kodama K. Assessment of plaque vulnerability by angioscopic classification of plaque color. *Circulation*. 2001;104:II-68.
 43. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci*. 2000;77:347-56.
 44. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernelis J, Toutouzas K, et al. Termal heterogenicity within human atherosclerotic coronary arteries detected *in vivo*: anew method of detection by application of a special tomography catheter. *Circulation*. 1999;99:1965-71.
 45. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Stratos C, Vavuranakis M, Kallikazaros I, et al. Increased local temperatura in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1277-83.
 46. Romer TJ, Brennan JF, Fitzmaurice M, Feldstein ML, Deinum G, Myles JL. Histopathology of human coronary atherosclerosis by quantifying its chemical composition with Raman spectroscopy. *Circulation*. 1998;97:878-85.
 47. Schaar JA, De Korte CL, Mastik F, Strijder C, Pasterkamp G, Boresma E, et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation*. 2003;108:2636-41.
 48. Schaar JA, Regar E, Mastik F, McFadden EP, Saia F, Disco C, et al. incidence of high-strain patterns in human coronary arteries assessment with three-dimensional intravascular palpography and correlation with clinical presentation. *Circulation*. 2004;109:2716-19.
 49. Schneiderman JWR, Weiss A, Smouha E, Muchnik L, Alexandrowicz G, Chen-Zion M, et al. Vulnerable plaque diagnosis by a self-contained intravascular magnetic resonance imaging probe *in ex-vivo* human *in-situ* coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:A59.
 50. Fuster V, Sahi A, Fayad Ph, Moreno PR, Poon M, Corti R, et al. Atherotrombosis and high risk plaque. Part II: Approaches by non-invasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1209-15.
 51. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high resolution, non invasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104:249-52.
 52. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chaplin WG, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:106-12.
 53. 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.
 54. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patient with myocardial infarction: an angioscopy study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1284-8.
 55. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndromes: a three-vessel intravascular intrasound study. *Circulation*. 2002;106:804-8.
 56. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
 57. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;334:1383-9.
 58. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Coles TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
 59. Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
 60. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipids lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
 61. Grundy SM, Cleeman J, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent trials for the National Education Program adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
 62. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott S, Lewis E, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
 63. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE, et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation*. 1998;97:2433-44.
 64. Shah PK, Yano J, Reyes O, Chyu KY, Kaul S, Bisgaier CL, et al. High dose recombinant apolipoprotein A-I (Milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein c deficient mice: potential implications for acute plaque stabilization. *Circulation*. 2001;103:3047-50.
 65. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for acute plaque stabilization. *Circulation*. 2001;103:926-33.
 66. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj SI. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001;103:1933-5.
 67. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weiss SE, Miles JS, et al. 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.
 68. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict instability. *Circulation*. 1999;99:855-60.
 69. 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. *Circulation*. 1998;98:839-44.
 70. Ridker PM, Molrow D, Rose L, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density protein cholesterol < 70 mg/dl and C-reactive protein < 2 mg/l. An analysis of the PROVE-IT TIMI-22 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1644-8.

71. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
72. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, et al. Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study. *Circulation*. 2004;110:1061-8.
73. Hackman A, Abe Y, Insull W, Pownall H, Smith L, Duna K, et al. Levels of soluble cell adhesion in patients with dyslipidemia. *Circulation*. 1996;93:1334-8.
74. Kalela A, Laaksonen R, Lehtimäki T, Koivu KA, Hoythya M, Jänatäinen T, et al. Effect of pravastatin in mildly hypercholesterolemic young men on serum matrix metalloproteinases. *Am J Cardiol*. 2001;88:173-5.
75. 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;326:973-9.
76. Hernández-Presa MA, Bustos C, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Egido J. The ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF- κ B dependent proinflammatory factors but not of collagen in rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol*. 1998;153:1825-37.