

Enfermedad arterial no coronaria (II)

Nuevas técnicas de imagen para la cuantificación de la carga aterosclerótica global

Borja Ibáñez^a, Antonio Pinero^{a,b}, Miguel Orejas^b y Juan J. Badimón^a

^aThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute. Mount Sinai School of Medicine. Nueva York. Estados Unidos.

^bFundación Jiménez Díaz-Capio. Madrid. España.

La aterotrombosis (aterosclerosis y sus complicaciones trombóticas) es un proceso sistémico con manifestaciones locales. Una comprensión básica de los procesos implicados en la génesis y progresión de esta enfermedad permite un enfoque global orientado a un diagnóstico precoz en vistas a un tratamiento temprano.

El conocimiento de la carga aterosclerótica global individual es de alta importancia, ya que permite un manejo más agresivo de los factores de riesgo. El campo de la imagen no invasiva ofrece la posibilidad de cuantificar la carga aterosclerótica en regiones accesibles (carótidas, aorta). Existen datos que sugieren una correlación entre la carga aterosclerótica presente en dichos territorios y la existente en otros territorios menos accesibles (coronarias), y, por tanto, es posible realizar una estimación de la carga aterosclerótica global de forma no invasiva.

Nuevas modalidades como la tomografía axial computarizada con multidetectores permite explorar de forma no invasiva en el territorio coronario, con resultados altamente prometedores tanto diagnósticos como de cribado en pacientes de alto riesgo.

Las técnicas de imagen molecular permiten un abordaje no invasivo no sólo de la anatomía, sino de la funcionalidad de diferentes tejidos/territorios. Estas nuevas modalidades son altamente prometedoras a la hora de realizar un diagnóstico precoz de regiones de alto riesgo.

Palabras clave: Aterosclerosis. Aterotrombosis. Técnicas de Imagen. CRM. TAC.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. JJ. Badimon.
Mount Sinai School of Medicine.
One Gustave L. Levy Place, Box 1030. New York NY 10029. USA.
Correo electrónico: juan.badimon@mssm.edu

Novel Imaging Techniques for Quantifying Overall Atherosclerotic Burden

Atherothrombosis (i.e., atherosclerosis and its thrombotic complications) is a systemic disease with local manifestations. Basic understanding of the pathological processes involved in the development and progression of the disease makes it possible to adopt a general approach to early diagnosis with a view to timely treatment.

Knowledge of an individual's overall atherosclerotic burden is extremely important, as it enables risk factors to be treated more aggressively. Non-invasive imaging provides a means of quantifying atherosclerotic burden in accessible areas such as the carotid arteries and the aorta. There is some evidence that there is a correlation between atherosclerotic burden in these areas and that in other less accessible areas, such as the coronary arteries. It may be possible, therefore, to obtain an estimate of overall atherosclerotic burden using non-invasive techniques.

Novel imaging modalities, such as multidetector computed axial tomography, enable the coronary artery tree to be explored non-invasively, with highly promising results for both diagnosis and screening in high-risk patients.

Molecular imaging techniques enable not only the anatomy but also the function of specific tissues and anatomical territories to be studied non-invasively. These new techniques provide highly promising tools for an early diagnosis in high-risk locations.

Key words: Atherosclerosis. Atherothrombosis. Imaging techniques. Cardiac magnetic resonance. Computed axial tomography.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica difusa que se caracteriza por la existencia de placas ricas en lípidos en la pared arterial de arterias de medio y gran calibre. Las placas con alto contenido lipídico

han sido también denominadas «inestables», «vulnerables» o «de alto riesgo» por su propensión a romperse facilitando de esta manera la precipitación de un evento agudo. La manifestación clínica aterosclerótica se caracteriza fundamentalmente por la formación de un trombo agudo (oclusivo) anclado en la placa rota o erosionada, por ello el término *aterotrombosis* define de forma más global la naturaleza de la enfermedad. Pese a que hoy en día el diagnóstico de la severidad de la enfermedad aterosclerótica se realiza, habitualmente, una vez se han producido las manifestaciones locales (síndrome coronario agudo [SCA], AIT [accidente isquémico transitorio], ACVA [accidente cerebrovascular agudo] o isquemia de los miembros), debido a la naturaleza generalizada de la enfermedad existe la posibilidad de diagnosticar la presencia de la enfermedad aterosclerótica en un estadio preclínico o asintomático. Esto permitiría la instauración de un tratamiento en un estadio precoz. La aterotrombosis es la mayor causa de morbilidad en los países desarrollados y el futuro no se prevé mucho más halagüeño, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Ya desde que Virchow propusiese su hipótesis sobre el desarrollo de la aterosclerosis, tradicionalmente se han catalogado tres tipos de enfermedad aterosclerótica obstructiva: enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

Fundamentado en un origen común, hoy en día todas estas manifestaciones clínicas se agrupan bajo un término común como es el de enfermedad aterotrombótica.

FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico, la aterosclerosis es una enfermedad sistémica única causada por un mismo proceso, independiente del territorio vascular afectado.

Diferentes estudios muestran que la aterosclerosis se puede evidenciar ya desde la segunda o tercera década de la vida, antes de manifestarse clínicamente¹⁻³. La aterosclerosis comienza por una disfunción del endotelio (barrera natural entre el flujo sanguíneo y la pared arterial). Su función principal es hacer de ésta una superficie «antiadherente» y con capacidad de adaptarse a las necesidades reológicas del vaso arterial. Las lesiones iniciales son de tipo *fatty streak* (digitaciones de grasa) que consisten en la acumulación subendotelial de macrófagos cargados de colesterol (células espumosas) que aparecen en la aorta de manera muy temprana, posteriormente, en las arterias coronarias, y luego, en la circulación cerebral⁴. Una vez el endotelio se hace disfuncionante, permite que las moléculas de LDL-colesterol penetren la pared arterial a través del endotelio. En un intento de contener esta «invasión», los monocitos/macrófagos fagocitan el LDL-colesterol

previamente oxidado, transformándose en células cargadas de colesterol. Cuando los macrófagos están repletos de colesterol, se convierten en células espumosas. Debido a que el colesterol no es fácilmente metabolizable fuera del hígado, el acúmulo continuo de éste dentro de las células hace que, ante su fracaso vital, cometan «suicidio» (apoptosis o muerte celular programada)⁵, con la consiguiente liberación de sustancias protrombóticas, como el factor tisular. Tras la muerte de las células espumosas-macrófagos, el colesterol es de nuevo liberado a la pared arterial, perpetuándose el proceso^{6,7}. El colesterol finalmente puede cristalizar, siendo éste un factor recientemente identificado como desestabilizador de la placa⁸.

La *disfunción endotelial* es un trastorno sistémico y reversible considerado como el proceso patológico más precoz de la aterosclerosis^{9,10}. Se trata del fracaso del endotelio como barrera natural, promoviendo no sólo una incompetencia a nivel funcional, sino una infiltración de diferentes sustancias deletéreas dentro de la pared arterial, incluyendo el reclutamiento de células inflamatorias en la pared del vaso.

Asimismo la tensión hemodinámica (*shear stress*) juega un papel fundamental no sólo en la formación de la placa aterosclerótica, sino en la diferente composición y comportamiento de las placas¹¹, estimulando incluso la expresión de genes de inflamación y de moléculas de adhesión por parte del endotelio¹².

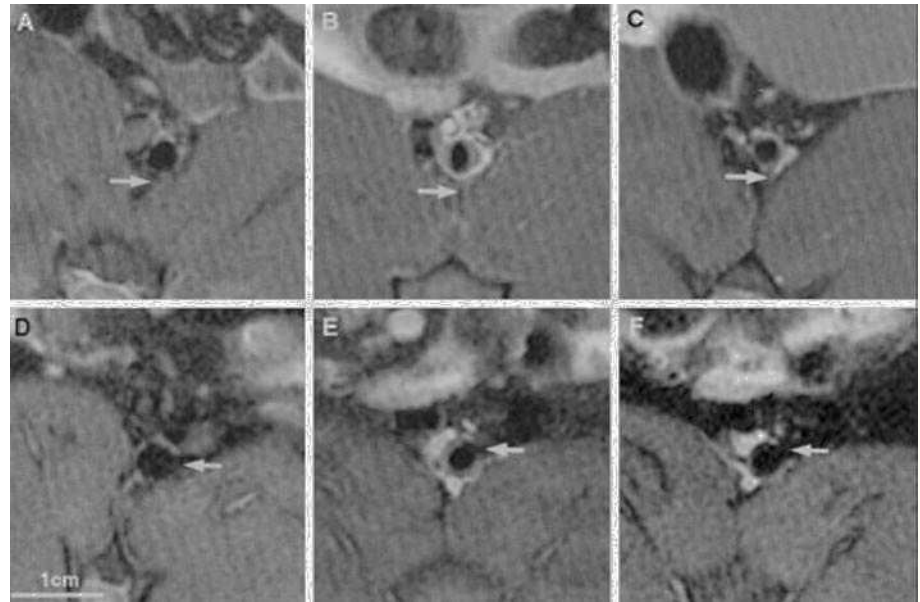
Las células endoteliales activadas producen citocinas y expresan moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1. Las células sanguíneas con receptores para estas moléculas de adhesión (linfocitos, monocitos) se unen a ellas¹³ y gracias a las citocinas secretadas son estimuladas para migrar a través de las uniones endoteliales hacia la íntima, donde se transforman en macrófagos, paso muy importante en el desarrollo de la aterosclerosis¹⁴. Las partículas LDL-colesterol que en condiciones normales serían transportadas al hígado sufren una oxidación, lo cual provoca una reacción inflamatoria y su captación por los macrófagos.

A medida que el núcleo lipídico de la placa de aterosclerosis crece por acumulación de partículas LDL-colesterol y macrófagos, células de músculo liso migran desde la media hacia la íntima. Estas células producen y segregan colágeno y elementos fibrosos de la matriz extracelular formándose así la envoltura fibrosa de las placas fibroateromatosas. Inicialmente estas placas no disminuyen el lumen vascular, porque hay una dilatación compensadora de la pared vascular (remodelado positivo)¹⁵. La placa crece de forma excéntrica causando adelgazamiento de la media y adventicia, hasta que la dilatación compensadora ya no puede proseguir, momento en el cual empieza a crecer hacia el interior de la luz vascular, comprometiendo el flujo sanguíneo.

Las mayoría de los eventos cardiovasculares agudos no están provocados por el estrechamiento progresivo

Fig. 1. Estudios seriados en aorta abdominal de conejo con resonancia magnética que demuestran progresión y regresión de la placa ateroesclerótica. Se puede observar un aumento de la placa de ateroma tras 9 meses de inducción de ateroesclerosis, y una regresión de ésta 6 meses después de retirar la dieta aterogénica. Paneles A y D corresponden a las imágenes obtenidas basalmente a diferentes niveles de aorta abdominal. Los paneles B y E corresponden a las imágenes obtenidas en el mismo nivel de la aorta tras 9 meses de inducción de ateroesclerosis. Finalmente paneles C y F corresponden a las imágenes obtenidas 6 meses tras suspender la dieta aterogénica.

Tomada con permiso de Helft et al¹⁶.



del lumen vascular sino por complicaciones en la placa ateroesclerótica (rotura, ulceración, hemorragia, erosión) que provocan la oclusión vascular aguda por trombosis del vaso.

DETECCIÓN PRECOZ DE ATEROESCLEROSIS POR IMAGEN

Como ya se comentó con anterioridad, la ateroesclerosis puede aparecer tan pronto como en la segunda o tercera década de la vida. Además, las lesiones que provocan la sintomatología en muchas ocasiones no son estenóticas, por lo que no serían detectables con la angiografía de contraste convencional, confiriendo esto mayor importancia a la visualización y composición de la placa que al grado de estenosis.

A lo largo de los últimos años se ha producido un gran avance de las técnicas de imagen que permiten la visualización y caracterización de las placas de ateroma, así como la progresión o regresión de las mismas (fig. 1)¹⁶. Además, una vez que se detecta enfermedad en un territorio podemos asumir que todos los territorios están afectados, dado lo difuso de la enfermedad ateroesclerótica. Esta detección precoz de la ateroesclerosis generaría nuevas oportunidades para la prevención primaria, bien a través de la modificación del estilo de vida o incluso a través de terapia farmacológica, sobre todo para pacientes con un grado intermedio de riesgo cardiovascular.

GROSOR ÍNTIMO-MEDIAL

El grosor íntimo-medial es considerado y ha sido validado como un marcador de enfermedad ateroesclerótica generalizada¹⁷ y de hecho se correlaciona de for-

ma lineal con el número de factores de riesgo ateroescleróticos¹⁸.

La medición del grosor íntimo-medial, así como el análisis cuantitativo y cualitativo de las placas de ateroma, puede realizarse, entre otros, por resonancia magnética y por ultrasonido de superficie o transesofágico.

El modo B de ultrasonido con flujo Doppler se ha impuesto como la modalidad de imagen de elección para la visualización del grosor íntimo-medial. Los transductores de 8 Mhz pueden ser utilizados para medir este índice en arterias de mediano-gran calibre, como las carótidas, femorales o radiales. Asimismo, se puede caracterizar la placa de ateroma visualizada, ya que la ecogenicidad de la placa está determinada por su composición: una placa hipoecogénica heterogénea está asociada a la existencia de lípidos, mientras que una placa hiperecogénica homogénea es sobre todo fibrosa¹⁹.

Diversos estudios en los que se comparaban las mediciones ultrasonográficas con la histología han demostrado que la medición con ultrasonidos del grosor íntimo-medial de la pared posterior de la carótida refleja el verdadero grosor de la pared²⁰⁻²², aunque parece ser que las medidas por ultrasonidos pueden ser ligeramente mayores. La medición de la pared proximal de la carótida aporta unos valores menos precisos.

Aunque se pueden hacer diversas mediciones que difieren en complejidad, como la realización de una media de 12 puntos diferentes de la carótida o la inclusión de la medición de la bifurcación de la carótida, la medición más frecuentemente utilizada es la de la arteria carótida común^{23,24}, por dos razones: por ser la más reproducible y por haber demostrado una capacidad similar de predicción de eventos que las más complejas

y completas. No obstante, la combinación de información de diferentes segmentos puede aumentar la precisión de este índice.

Hay que tener claro que el grosor íntimo-medial es una variable continua, por lo que no hay un valor de corte claro superior con el que se pueda definir una placa aterosclerótica. Se ha establecido de forma arbitraria como normal un grosor íntimo-medial carotídeo que oscila entre 0,5 y 1,2 mm²⁵, por lo que valores superiores a 1,1-1,2 mm son los usados para definir la presencia de placa aterosclerótica.

Una de las premisas del uso de este índice como marcador vascular es que refleje aterosclerosis generalizada. El aumento del grosor íntimo-medial carotídeo refleja aterosclerosis en la aorta abdominal²⁶, en las arterias de las extremidades inferiores²⁷⁻²⁹, e incluso se ha visto asociación con el aumento de la masa del ventrículo izquierdo^{30,31}. Respecto a la enfermedad coronaria, diversos estudios han demostrado que la aterosclerosis en la carótida y la aorta son marcadores de la existencia de aterosclerosis coronaria³²⁻³⁵. Pacientes con enfermedad coronaria sintomática tienen aumentado el grosor íntimo-medial carotídeo en comparación con controles asintomáticos³⁶. También se ha encontrado engrosamiento de la pared carotídea en pacientes con isquemia silenciosa³⁷. De todas maneras, aunque la relación existente entre el grosor íntimo-medial carotídeo y la severidad de la enfermedad arterial coronaria es bastante habitual, es importante hacer notar que es débil³⁸.

El grosor íntimo-medial no es sólo un marcador de la existencia de aterosclerosis coronaria, sino también un marcador de la progresión de la enfermedad arterial coronaria, como se ha visto en estudios epidemiológicos prospectivos¹⁷. El Cardiovascular Health Study encontró que un aumento en el grosor íntimo-medial producía un aumento del riesgo relativo de SCA o ACVA en pacientes mayores de 65 años de edad³⁴. En ensayos de prevención con tratamientos hipolipemiantes vieron que la disminución del grosor íntimo-medial se asociaba a un descenso en la incidencia de eventos cardiovasculares³⁹⁻⁴². Por esto, dado que se correlaciona bien con la progresión/regresión de la aterosclerosis, la medición del grosor íntimo-medial de la carótida puede ser un buen método para monitorizar el efecto que ejerce el tratamiento en los pacientes.

IMPORTANCIA DEL CALCIO Y SU CORRELACIÓN CON LA CARGA ATROSCLERÓTICA

La identificación de calcio coronario es un indicador de cambios crónicos arteroscleróticos en la pared arterial coronaria⁴³. La calcificación coronaria es un fenómeno frecuente que no necesariamente significa enfermedad coronaria obstructiva. La mayoría de las veces traduce cambios crónicos en remodelado de pared ar-

terial y en menos ocasiones placas vulnerables o de alto riesgo. No obstante, sabemos que a mayor afectación crónica aterosclerótica, mayor asociación con placas vulnerables o de alto riesgo, y por lo tanto mayor incidencia de eventos isquémicos.

Hoy en día, existen dos técnicas para cuantificar el calcio coronario: *electron-beam* (tomografía computarizada por haz de electrones) y la tomografía con multidetectores (TCMD o TAC multicorte). Ambas técnicas son capaces de cuantificar de forma precisa la carga de calcio coronario. Aunque el *electron-beam* es considerado la prueba diagnóstica «patrón oro», actualmente la técnica más usada para la cuantificación de calcio coronario es la TAC multicorte, debido a su mayor disponibilidad y a la buena correlación que tiene con el *electron-beam*, incluso con mejor reproducibilidad^{44,45}.

La técnica descrita por Agatston et al⁴⁶ consiste en medir el área total de placa coronaria calcificada en píxeles, corte por corte, asignándole una puntuación (*score*). El *score* cálcico de Agatston se obtiene como resultado de la multiplicación del área de la lesión calcificada por un factor dependiente de la señal pico de intensidad de la lesión. Puede haber problemas con artefactos de ruido y con variaciones en el protocolo de escaneo (principalmente por diferencias en el grosor de corte), que conducen a variaciones en la reproducibilidad. Por este motivo, últimamente se han diseñado nuevas aproximaciones para el cálculo del volumen cálcico y la masa de calcio, que presentan una mayor reproducibilidad y consistencia de la técnica⁴⁷.

El *score* cálcico proporciona una estimación precisa de la carga aterosclerótica coronaria y es un predictor potente de eventos cardíacos en pacientes asintomáticos⁴⁸. Los pacientes sin calcio coronario o con *score* cálcico bajo tienen menor probabilidad de presentar eventos clínicos que aquellos con *scores* altos⁴⁹. Como líneas generales y basado en un consenso se considera que la carga arterosclerótica coronaria es mínima (*score* cálcico 0-10), leve (*score* cálcico 11-100), moderada (*score* cálcico 101-400), o severa (*score* cálcico mayor de 400). Un *score* cálcico mayor de 1.000 va asociado a un 25% de riesgo anual de padecer un evento cardiovascular (y por lo tanto traduce una necesidad de medidas agresivas de tratamiento en estos pacientes). No obstante, estos valores hay que ajustarlos por edad y sexo, basándonos en los percentiles de población general, pues no es lo mismo un *score* cálcico de 45 en un hombre de 45 años (riesgo moderado puesto que está por encima del percentil 95 para esa edad) que el mismo *score* en un hombre de 75 años (que se encontraría por debajo del percentil 10)⁵⁰.

Interesantemente, se han descrito también variaciones raciales en la carga cálcica aterosclerótica y que no se explican por los factores de riesgo convencionales conocidos⁵¹.

TABLA 1. Diferentes técnicas disponibles para evaluar la presencia de enfermedad aterosclerótica

	Luz	Pared	Territorio	Invasiva	Radiación	Tiempo	Coste
Angiografía	+++	—	Todos	+++	++	++	++
IVUS	+++	++	Co, Ca, Per	+++	—	+++	+++
Eco-Doppler	+++	+	Ca, Per	—	—	+	+
ETE	+++	+	Ao, Co Prox	+	—	++	+
TCMD	+++	+?	≈ Co	—	++	—	++
Medicina nuclear	+	+?	Co, Ca, Per	—	+++	+++	++
RM	+++	+++	Todos	—	—	+++	++

Ca: carótidas; Co: coronarias; ETE: ecocardiografía transesofágica; IVUS: ecografía intravascular; Per: territorios vasculares periféricos; Prox: territorio proximal; RM: resonancia magnética; TCMD: Tomografía axial computarizada con multidetectores.

Es importante reseñar que no está demostrado que el *score* cálcico coronario sea un factor predictor de eventos independiente de los factores de riesgo convencionales⁵⁰. Generalmente a la hora de estratificar el riesgo de eventos cardiovasculares, se usan algoritmos que combinan los factores de riesgo clásicos, tales como los del estudio de Framingham o el estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster). La V Conferencia sobre prevención cardiovascular de la Sociedad Americana de Cardiología⁵² estableció el uso del *score* cálcico entre otros test no invasivos, en poblaciones seleccionadas de pacientes asintomáticos. Esto ha sido respaldado por la NCEP (National Cholesterol Educational Program, Panel III)⁵³. Por ejemplo, los pacientes asintomáticos que tienen un riesgo intermedio (10-20% en 10 años, 2 o más factores de riesgo coronarios según criterios Framingham) comprenden el grupo que más se puede beneficiar de un cambio en tratamiento y hábitos de vida, y por lo tanto sería el grupo en el que la cuantificación del *score* cálcico estaría más indicado. Además, habría también algunos subgrupos de pacientes seleccionados con riesgo bajo que se podrían beneficiar de la técnica, como por ejemplo pacientes jóvenes con historia familiar precoz de cardiopatía isquémica⁵⁴. Si en estos pacientes el *score* cálcico es alto, se incrementaría mucho el riesgo de eventos cardiovasculares, con lo que habría que intensificar las medidas encaminadas a la prevención. Si por el contrario el test fuera negativo, el riesgo sería menor. Algunos autores indican que la combinación del *score* cálcico con los factores de riesgo convencionales sería una aproximación mejor a la hora de estimar el riesgo en pacientes asintomáticos^{55,56}. Además en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular y un *score* cálcico alto, la realización de un test de esfuerzo con perfusión y/o función ventricular puede proporcionar información diagnóstica y pronóstica⁵⁶.

Datos recientes indican que en la actualidad no esté recomendada la monitorización seriada con *score* cálcico para observar la progresión o regresión aterosclerótica^{54,57}.

NUEVAS TÉCNICAS DE IMAGEN PARA CUANTIFICACIÓN DE CARGA ATEROSCLERÓTICA GLOBAL

Tradicionalmente la imagen de placas ateroscleróticas se había centrado en la valoración del grado de estenosis que producían en la luz arterial estas placas, sin embargo, como ha sido expuesto con anterioridad, hoy en día es bien conocido que la mayoría de eventos cardiovasculares son secundarios a placas que previamente no eran estenóticas¹⁵. Esto ha puesto de manifiesto la necesidad de técnicas de imagen que puedan identificar no sólo el grado de estenosis de las lesiones ateromatosas, sino también su composición y niveles de inflamación, y así poder identificar las posibles placas de alto riesgo (placas vulnerables) antes de su manifestación clínica. Dentro de estas técnicas de imagen, las hay invasivas: ecografía intravascular (IVUS), angioscopia, tomografía por coherencia óptica; y no invasivas: resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET), y tomografía axial computarizada (TAC) (tabla 1). Aquí nos centraremos únicamente en las técnicas no invasivas, haciendo especial hincapié en las técnicas de imagen molecular (*molecular imaging*).

La RM es una técnica que nos permite evaluar de forma detallada el árbol vascular arterial prácticamente a todos los niveles: arterias coronarias, aorta y sus ramas principales, carótidas, y arterias de miembros inferiores, siendo inocua para el paciente. La RM se ha propuesto como técnica capaz de visualizar la composición de la placa, basándose en propiedades biofísicas y bioquímicas distintas de los diferentes componentes de la placa⁵⁸. Mediante la combinación de secuencias multicontraste es posible determinar la anatomía de la placa y su composición.

La angio-RM con contraste es una técnica con altas sensibilidad y especificidad cuando se compara con la técnica convencional de rayos X a la hora de detectar estenosis > 50%⁵⁹. Podemos realizar una angiografía de todo el árbol vascular (*whole blood*). Los vasos intracraneales y las arterias coronarias son los únicos territorios que requieren estudios especiales dirigidos.



Fig. 2. Estudio de angiorresonancia en paciente con sintomatología neurológica. Se puede observar una estenosis en la bifurcación carotídea derecha.

Estudio de las placas carotídeas con resonancia magnética

Las carótidas son unos vasos de buen calibre y que no están sometidos a movimientos, con lo cual resultan idóneos para los estudios de imagen no invasiva. Mediante esta técnica es posible cuantificar no sólo el tamaño de la placa aterosclerótica, sino valorar la inte-

gridad de la cápsula fibrosa⁶⁰. Existe una asociación estrecha entre el adelgazamiento o rotura de la cubierta fibrosa de la placa carotídea detectada con RM y la historia reciente de AIT o ACVA⁶¹. Técnicamente es posible combinar la angio-RM (cuantificación del grado de estenosis y su distribución espacial) con la RM de alta resolución (caracterización de la pared arterial y la composición de la placa)⁶² (fig. 2).

Estudio de placas en aorta con resonancia magnética

Las placas ateromatosas de la aorta torácica se pueden evaluar con RM de alta resolución (resolución submilimétrica), aunque existen potenciales artefactos secundarios a los movimientos respiratorios. La RM es superior a la ecografía transesofágica en cuanto a la caracterización de la placa, aunque ambas técnicas han mostrado una fuerte correlación en los hallazgos sobre grosor de la placa⁶³. También es posible realizar angio-RM de contraste de la aorta torácica-abdominal y de sus ramas, proporcionando una información espacial sobre la distribución de las placas y la afectación de arterias renales¹⁶. La RM es la herramienta ideal para monitorizar la regresión de la placa tras iniciar un tratamiento hipolipemiante, como fue demostrado por nuestro grupo^{64,65} (fig. 3).

Imagen molecular con resonancia magnética (molecular imaging)

Con anterioridad hemos expuesto cómo diferentes técnicas de imagen pueden detectar la enfermedad aterosclerótica cuando se encuentra en estadios avan-

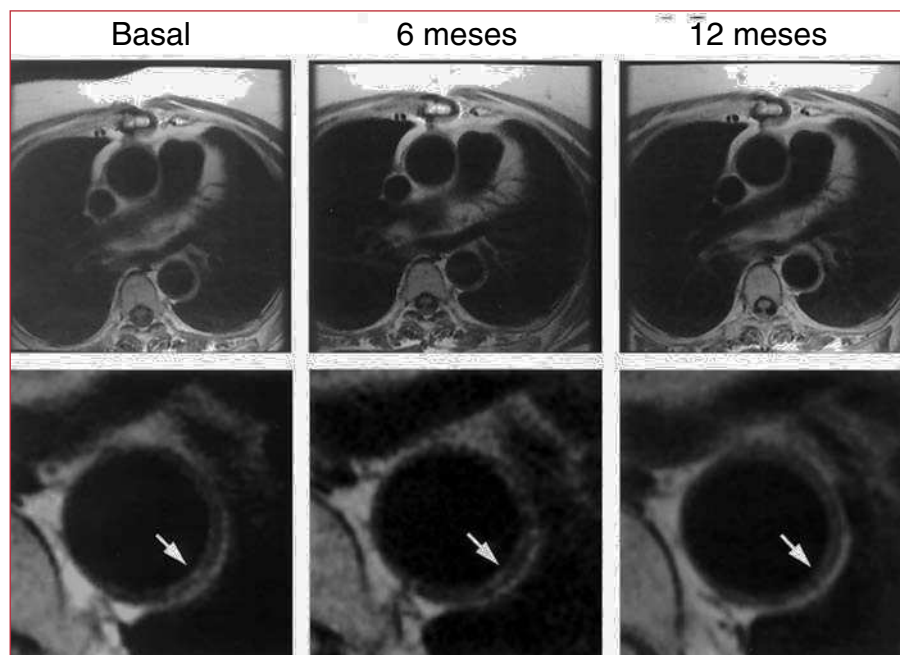


Fig. 3. Regresión de placa aterosclerótica en aorta torácica descendente en humano tras inicio de tratamiento hipolipemiante. Imagen reproducida con permiso de Corti et al⁶⁴.

zados, llegándose a cuantificar el tamaño y la composición de la placa aterosclerótica. Sin embargo, recientemente se han desarrollado nuevas técnicas de imagen (técnicas de imagen molecular) que potencialmente son capaces de detectar estadios precoces de enfermedad. Las técnicas de imagen molecular pueden considerarse un equivalente in vivo a las técnicas de inmunohistoquímica. El objetivo de estas técnicas es identificar diferentes moléculas y/o células, a través de marcadores con contraste, que realzan la señal allí donde se depositan. El agente de contraste debe identificar la diana u objetivo, con una alta especificidad y a la vez con la suficiente intensidad de señal para poder ser detectada y diferenciada de las zonas no contrastadas⁶⁶ (fig. 4).

Existen diferentes técnicas desarrolladas con suficiente resolución espacial para ofrecer imagen molecular: RM con contrastes dirigidos, sondas ultrasónicas, técnicas de imagen óptica (fluorescente y bioluminiscente) y técnicas de medicina nuclear (PET y SPECT).

La RM posee una excelente resolución espacial, aunque una sensibilidad más baja que las técnicas de medicina nuclear⁶⁶. Los contrastes se pueden unir a anticuerpos monoclonales o péptidos específicos⁶⁷. Los mejores resultados se obtienen con nanopartículas que combinan una alta afinidad para unirse a la zona diana, y además poseen la capacidad de transportar una cantidad suficiente de contraste paramagnético. Las nanopartículas más usadas son los liposomas y las emulsiones lipídicas de fluorocarbono. Las técnicas de imagen molecular se han utilizado para la visualización de trombos⁶⁸ (mediante contrastes unidos a anticuerpos dirigidos contra la fibrina, los receptores plaquetarios $\alpha v \beta 3$), de angiogénesis (contrastos dirigidos contra la integrina $\alpha v \beta 3$, que es expresada por las células endoteliales únicamente durante la angiogénesis)⁶⁸, o bien para visualizar inflamación (contrastos unidos a anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes durante procesos inflamatorios, como VCAM 1, ICAM 1 y E-selectina⁶⁹⁻⁷²). Además se ha reportado en modelos de conejo⁷³ que las partículas paramagnéticas de óxido de hierro (USPIO) pueden ser «atraídas» por los macrófagos (células predominantes de las placas «vulnerables»⁷⁴). Esta misma observación ha sido replicada en arterias carótidas de humanos, donde tras la administración de USPIO hay un acúmulo de este contraste en las zonas ricas en macrófagos de las placas inestables⁷⁵.

Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada por emisión de fotón único

Los isótopos radiactivos (radionúclidos), a través de su unión con diferentes compuestos, son capaces de detectar diferentes procesos moleculares y celulares, proporcionando así una herramienta útil de imagen

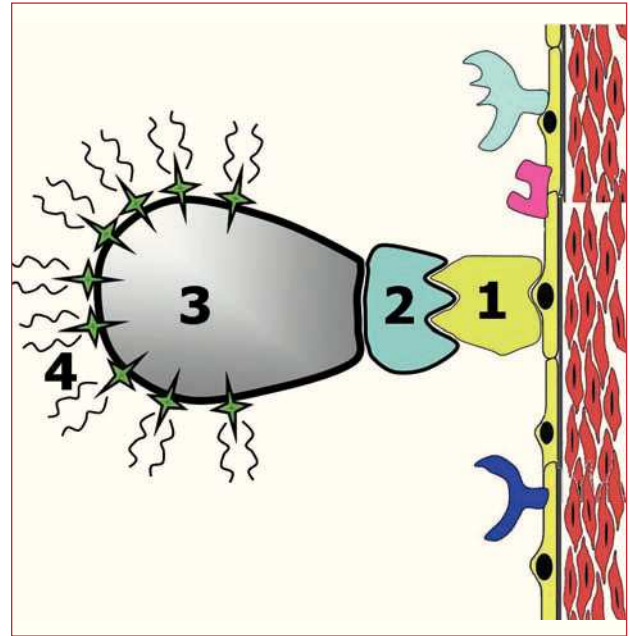


Fig. 4. Representación esquemática del concepto de imagen molecular. La molécula específica que se quiere investigar (receptores específicos, integrinas, moléculas de adhesión, etc., representado en la gráfica con el número 1) es identificada por un ligando, que se une a la molécula a estudio. Los ligandos (representado por el número 2 en la gráfica) suelen ser anticuerpos monoclonales que reconocen específicamente la molécula a estudio. Previamente (in vitro) el ligando ha sido unido a sustancias emisoras de señal (4 en la gráfica). Esta unión a los emisores de señal se hace mediante un vehículo (3 en la gráfica) que tiene la capacidad de unirse específicamente al ligando y las sustancias emisoras de señal. De esta manera se pueden localizar determinadas moléculas mediante técnicas de imagen.

con la que podemos identificar diferentes componentes de las placas de ateroma. El isótopo radiactivo se tiene que unir a un compuesto trazador antes de ser administrado. La detección del isótopo se realiza fundamentalmente por dos técnicas: PET y SPECT. Los datos obtenidos son procesados y reconstruidos con una computadora obteniéndose imágenes bidimensionales o tridimensionales, localizándose la distribución del trazador en los tejidos a estudio⁷⁶. Los trazadores ideales para la imagen de placa de ateroma se deben unir a componentes de la placa y posteriormente tener un lavado rápido, para que exista el suficiente contraste entre la placa y la sangre. A continuación expondremos brevemente las diferentes regiones diana de las placas ateromatosas en las que pueden depositarse los radionúclidos para proporcionarnos información sobre la composición de la placa.

Metaloproteinasas de la matriz

Las metaloproteinasas de la matriz son proteínas que «digieren» la matriz extracelular de la placa de ateroma, pudiendo inestabilizar la placa. Su actividad es considerada un marcador importante de vulnerabili-

dad de la placa. Se han reportado modelos ateroscleróticos murinos⁷⁷ y de conejo⁷⁸ en los que contrastes dirigidos contra estas proteínas se depositaban en placas complicadas. Si bien es importante reseñar que estas técnicas de imagen distan mucho de ser aplicables en humanos, su potencial es enorme en vistas a una futura aplicación clínica.

Visualización de apoptosis en la placa de ateroma

La apoptosis desempeña un papel importante tanto en la génesis de la placa de ateroma como en su inestabilización y rotura. Las células en apoptosis forman los llamados cuerpos apoptóticos, que son pequeñas moléculas «cubiertas» de fosfatidil serina. La anexina V tiene una alta afinidad por la fosfatidil serina. Existen diferentes compuestos de contrastes y trazadores unidos a la anexina V. Se han publicado diferentes trabajos en animales en los que estos compuestos son captados por determinadas placas ateroscleróticas⁷⁸. Adicionalmente, también se han testado en humanos, donde la administración de Anexina V unida a ⁹⁹Tc fue captada por las placas carotídeas en pacientes con AIT reciente⁷⁹. Las piezas de endarterectomía de estos pacientes demostraron la presencia del trazador en las placas con alto contenido de macrófagos. Este campo tiene un potencial enorme, que no obstante ha de ser expandido.

Imagen de los macrófagos de la placa con tomografía por emisión de positrones

El PET tiene la ventaja sobre el SPECT de tener mayor resolución espacial (4-5 mm frente a 1-1,5 cm). Las imágenes del PET derivan de la detección de la emisión de positrones por parte de algunos radionúclidos como ¹¹C o ¹⁸F. Por todo ello el PET ofrece mayor potencial a la hora de visualizar la placa aterosclerótica. La deoxiglucosa es un compuesto que «compite» con la glucosa como sustrato energético de las células metabólicamente activas, existiendo un acúmulo incremental en función del grado de actividad metabólica que tengan. La combinación de ¹⁸F con deoxiglucosa (FDG) es muy útil a la hora de «visualizar» mediante PET la actividad metabólica celular. Esta técnica ha sido utilizada ampliamente en la detección de tumores, o en la valoración del consumo de glucosa miocárdica⁸⁰. Además esta técnica ha demostrado su utilidad para «visualizar» la inflamación vascular⁸¹. Además de diversos estudios animales⁸², un trabajo reciente en humanos con FDG-PET mostró que los macrófagos eran los responsables de la captación de FDG⁸¹. Adicionalmente una combinación de PET-TAC en pacientes con AIT reciente mostró que las placas responsables del cuadro, y no las contralaterales, captaban de forma más importante el FDG. De confirmarse, esta técnica po-

dría revolucionar el campo de la detección de la placa de alto riesgo, así como la monitorización del efecto de determinados tratamientos (hipolipemiantes, etc.).

Tomografía axial computarizada multidetector

Además de proporcionar información sobre el *score* cálcico como hemos señalado previamente, el TCMD puede identificar placas no calcificadas mediante el uso de contrastes yodados. También tiene la capacidad potencial de poder distinguir diferentes componentes de la placa⁸³. Existen estudios ex vivo en arterias coronarias de humanos, comparando la anatomía patológica de las placas ateroscleróticas con los hallazgos por TCMD, demostrando que existe una buena correlación con los diferentes estadios de la placa⁸⁴. Se pueden diferenciar las placas con alto contenido lipídico de las placas fibrosas y placas calcificadas, puesto que cada una tiene diferente intensidad de señal, medida en unidades Hounsfield. A pesar de todo, se necesita mejorar la resolución espacial del TCMD con contraste, para incrementar la sensibilidad y la precisión a la hora de poder clasificar las placas ateroscleróticas tanto de coronarias como de carótidas o aorta^{85,86}.

CONCLUSIONES

La aterosclerosis es un proceso sistémico con manifestaciones locales. Un conocimiento íntimo de los procesos implicados en la génesis-progresión de la enfermedad y sus manifestaciones locales nos permite abordar un diagnóstico (por imagen) precoz de una manera muy detallada.

Existen diversas modalidades de imagen no invasivas establecidas para mostrar y cuantificar la aterosclerosis en determinados territorios (carótidas, aorta). Hay indicios de que existe una correlación fuerte entre la extensión de la enfermedad aterosclerótica en estos territorios y otros menos accesibles de forma no invasiva (coronarias), sugiriendo que puede ser cuantificada la carga aterosclerótica global de una forma no invasiva.

Tecnologías en desarrollo pueden ayudar en el diagnóstico por imagen no sólo anatómico, sino funcional (imagen molecular). Este campo es altamente prometedor, ya que de esta manera se podrían identificar lugares con alto riesgo de desarrollar eventos en el futuro.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz, Fundación la Caixa (Borja Ibáñez, años 2005 y 2006), y Sociedad Española de Cardiología (Antonio Pinero, 2006). Borja Ibáñez actualmente es becario electo de la sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología (2007).

BIBLIOGRAFÍA

- McGill HC Jr, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol*. 1998;82:30T-6T.
- Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1953;152:1090-3.
- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89:2462-78.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000; 407:233-41.
- Hutter R, Valdiviezo C, Sauter BV, Savontaus M, Chereshnev I, Carrick FE, et al. Caspase-3 and tissue factor expression in lipid-rich plaque macrophages: evidence for apoptosis as link between inflammation and atherothrombosis. *Circulation*. 2004;109:2001-8.
- Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002;417:750-4.
- Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:421-30.
- Geng YJ, Phillips JE, Mason RP, Casscells SW. Cholesterol crystallization and macrophage apoptosis: implication for atherosclerotic plaque instability and rupture. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66:1485-92.
- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90:40L-8L.
- Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med*. 2002;7:227-39.
- Wentzel JJ, Corti R, Fayad ZA, Wisdom P, Macaluso F, Winkelman MO, et al. Does shear stress modulate both plaque progression and regression in the thoracic aorta? Human study using serial magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45: 846-54.
- Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman BR, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:14871-6.
- Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1991;251:788-91.
- Smith JD, Trojan 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 U S A*. 1995;92:8264-8.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-5.
- Helft G, Worthley SG, Fuster V, Fayad ZA, Zaman AG, Corti R, et al. Progression and regression of atherosclerotic lesions: monitoring with serial noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;105:993-8.
- de GE, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109:III33-8.
- Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000;31:2426-30.
- Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*. 2001;103:604-16.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
- Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analyzing system. *Clin Physiol*. 1991;11:565-77.
- Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:261-4.
- Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke*. 1997;28:665-71.
- Tang R, Hennig M, Thomasson B, Scherz R, Ravinetto R, Catalini R, et al. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2000; 18:197-201.
- Spacil J, Ceska R, Petrasko J, Sobra J. The effect of four-year hypolipidaemic treatment on the intimal thickness of the common carotid artery in patients with familial hyperlipidaemia. *Int Angiol*. 1999;18:313-9.
- Bots ML, Witteman JC, Grobbee DE. Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis*. 1993;102:99-105.
- Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1885-91.
- Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997;28:348-53.
- Mattace RF, Rosato M, Talerico A, Cotronei P, Mattace R. Intimal-medial thickness of the common carotid arteries and lower limbs atherosclerosis in the elderly. *Minerva Cardioangiol*. 1999; 47:321-7.
- Cuspidi C, Boselli L, Bragato R, Lonati L, Sampieri L, Bocciolone M, et al. Echocardiographic and ultrasonographic evaluation of cardiac and vascular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Cardiology*. 1992;80:305-11.
- Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13:324-31.
- Belhassen L, Carville C, Pelle G, Monin JL, Teiger E, Duval-Moulin AM, et al. Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurements for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1139-44.
- Fazio GP, Redberg RF, Winslow T, Schiller NB. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21: 144-50.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
- Khoury Z, Schwartz R, Gottlieb S, Chenzbraun A, Stern S, Keren A. Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid, and femoral arteries evaluated by ultrasound. *Am J Cardiol*. 1997;80:1429-33.
- Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995;26:386-91.
- Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, Fleg JL. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1998;98:1504-9.
- Crouse JR, III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation*. 1995;92:1141-7.

39. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002;106:2055-60.
40. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*. 1995;92:1758-64.
41. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwiderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation*. 1995;91:2528-40.
42. de GE, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, Zwiderman AH, Ackerstaff RG, van der Steen AF, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1561-7.
43. Ross RF, Young TF. The nature and detection of mycoplasmal immunogens. *Vet Microbiol*. 1993;37:369-80.
44. Schmermund A, Erbel R, Silber S. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;90:168-73.
45. Kopp AF, Ohnesorge B, Becker C, Schroder S, Heuschmid M, Kuttner A, et al. Reproducibility and accuracy of coronary calcium measurements with multi-detector row versus electron-beam CT. *Radiology*. 2002;225:113-9.
46. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-32.
47. Hong C, Becker CR, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Bruening R, Reiser MF. Coronary artery calcium: absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multi-detector row CT studies. *Radiology*. 2002;223:474-80.
48. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:158-65.
49. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:225-30.
50. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part II: approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1209-18.
51. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2005;111:1313-20.
52. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101:E16-E22.
53. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
54. Hecht HS, Budoff MJ, Berman DS, Ehrlich J, Rumberger JA. Coronary artery calcium scanning: Clinical paradigms for cardiac risk assessment and treatment. *Am Heart J*. 2006;151:1139-46.
55. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med*. 2003;349:465-73.
56. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:807-14.
57. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, Welty FK, Bachmann GA, Hecht H, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation*. 2005;112:563-71.
58. Fayad ZA, Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res*. 2001;89:305-16.
59. Fuster V, Kim RJ. Frontiers in cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2005;112:135-44.
60. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*. 2001;104:2051-6.
61. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Davis JW, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*. 2002;105:181-5.
62. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation*. 2002;106:2026-34.
63. Fayad ZA, Nahar T, Fallon JT, Goldman M, Aguinaldo JG, Badimon JJ, et al. In vivo magnetic resonance evaluation of atherosclerotic plaques in the human thoracic aorta: a comparison with transesophageal echocardiography. *Circulation*. 2000;101:2503-9.
64. 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, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104:249-52.
65. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106:2884-7.
66. Choudhury RP, Fuster V, Fayad ZA. Molecular, cellular and functional imaging of atherothrombosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:913-25.
67. Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology*. 2001;219:316-33.
68. Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, Fuhrhop RW, Zhang H, Williams TA, et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v)beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation*. 2003;108:2270-4.
69. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:842-51.
70. Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, DiChiara M, Medoff BD, Cybulsky MI. Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res*. 1999;85:199-207.
71. Sipkins DA, Gijbels K, Tropper FD, Bednarski M, Li KC, Steinman L. ICAM-1 expression in autoimmune encephalitis visualized using magnetic resonance imaging. *J Neuroimmunol*. 2000;104:1-9.
72. Sibson NR, Blamire AM, Bernades-Silva M, Laurent S, Boutry S, Muller RN, et al. MRI detection of early endothelial activation in brain inflammation. *Magn Reson Med*. 2004;51:248-52.
73. Ruehm SG, Corot C, Vogt P, Kolb S, Debatin JF. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation*. 2001;103:415-22.

74. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90:775-8.
75. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, Kitslaar PJ, Borgers M, et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107:2453-8.
76. Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL, Narula J. Radionuclide imaging for the detection of inflammation in vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C57-C68.
77. Schafers M, Riemann B, Kopka K, Breyholz HJ, Wagner S, Schafers KP, et al. Scintigraphic imaging of matrix metalloproteinase activity in the arterial wall in vivo. *Circulation*. 2004;109: 2554-59.
78. Kolodgie FD, Petrov A, Virmani R, Narula N, Verjans JW, Weber DK, et al. Targeting of apoptotic macrophages and experimental atheroma with radiolabeled annexin V: a technique with potential for noninvasive imaging of vulnerable plaque. *Circulation*. 2003;108:3134-9.
79. Kietselaer BL, Reutelingsperger CP, Heidendal GA, Daemen MJ, Mess WH, Hofstra L, Narula J. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2004;350:1472-3.
80. Phelps ME, Hoffman EJ, Selin C, Huang SC, Robinson G, MacDonald N, et al. Investigation of [18F]2-fluoro-2-deoxyglucose for the measure of myocardial glucose metabolism. *J Nucl Med*. 1978;19:1311-9.
81. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105:2708-11.
82. Ogawa M, Ishino S, Mukai T, Asano D, Teramoto N, Watabe H, et al. (18)F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med*. 2004;45: 1245-50.
83. Nieman K, van der LA, Pattynama PM, de Feyter PJ. Noninvasive visualization of atherosclerotic plaque with electron beam and multislice spiral computed tomography. *J Interv Cardiol*. 2003; 16:123-8.
84. Becker CR, Nikolaou K, Muders M, Babaryka G, Crispin A, Schoepf UJ, et al. Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol*. 2003; 13:2094-2098.
85. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, MacNeill B, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation*. 2004;109: 14-7.
86. Viles-Gonzalez JF, Poon M, Sanz J, Rius T, Nikolaou K, Fayad ZA, et al. In vivo 16-slice, multidetector-row computed tomography for the assessment of experimental atherosclerosis: comparison with magnetic resonance imaging and histopathology. *Circulation*. 2004;110:1467-72.