

Papel de los antiinflamatorios en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. De la ateroinflamación a la aterotrombosis

Raúl Altman y Alejandra Scazziota

Centro de Trombosis de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. Buenos Aires. Argentina.

La trombosis coronaria es la causa más frecuente de morbimortalidad y la manifestación más grave de la aterosclerosis. El conocimiento de la fisiopatología de la formación del ateroma y de las causas del accidente de placa han permitido nuevas medidas terapéuticas para disminuir los acontecimientos trombóticos que siguen a un episodio coronario. Tratar la trombosis que sigue a la rotura de una placa es una terapéutica útil pero se aplica tardíamente, ya constituidas las alteraciones del flujo coronario. Por ello el tratamiento en una etapa más temprana, la que llamamos ateroinflamación, eje central en la progresión del ateroma y que lleva a la aterotrombosis, aparece como más racional.

Hay evidencias importantes acerca del componente inflamatorio en la patogenia de la rotura del ateroma en los acontecimientos coronarios agudos. Aun cuando en estudios previos donde se utilizaron antiinflamatorios no pudo demostrarse una disminución de las complicaciones trombóticas tras un episodio coronario agudo, existen pautas fisiopatológicas y hechos clínicos que hacen pensar en la inclusión de los antiinflamatorios, especialmente aquellos con inhibición preferencial de la COX-2, en el arsenal terapéutico contra esta enfermedad.

Postulamos que la disminución de la ateroinflamación lleva a la reducción de los acontecimientos aterotrombóticos. En un estudio piloto de nuestro grupo, donde se incluyó a 120 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, 60 fueron tratados con meloxicam, un inhibidor preferencial de la COX-2. Todos estuvieron medicados también con heparina y aspirina. El meloxicam redujo los acontecimientos coronarios (infarto de miocardio + maniobras de revascularización miocárdica + muerte) tanto durante el período hospitalario como a los 90 días de seguimiento.

Con estos resultados y con los fundamentos fisiopatológicos y las bases clínicas disponibles, sostenemos la necesidad de seguir investigando, en los síndromes coronarios agudos, las posibilidades terapéuticas de los diversos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con inhibición preferencial de la COX-2.

Palabras clave: *Aterotrombosis. Ateroinflamación. Síndromes coronarios agudos. Antiinflamatorios no esteroideos.*

Correspondencia: Dr. R. Altman.
Centro de Trombosis de Buenos Aires.
Viamonte, 2008. 1056 Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: draltman@arnet.com.ar

Role of Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Acute Coronary Syndromes. From Athero-Inflammation to Athero-Thrombosis

Coronary thrombosis is the most important cause of morbidity and mortality and the most severe manifestation of atherosclerosis. Knowledge of the pathophysiology of atheroma formation and the causes of atheroma accidents have allowed the development of new therapeutic measures for reducing thrombotic events after a coronary episode. Treating the thrombosis after plaque rupture is useful, but a late measure once coronary flow is disturbed. Therefore, treatment at an earlier stage, which we call athero-inflammation, a central event in atheroma progression leading to atherothrombosis, seems wise.

There is evidence of an inflammatory component in the pathogenesis of atheroma rupture in acute coronary events. Earlier studies of anti-inflammatory medication have not demonstrated a reduction in thrombotic complications after an acute coronary episode. However, there are pathophysiological arguments and clinical findings that suggest that it would be advisable to include anti-inflammatory medications, especially those that inhibit preferentially COX-2, in the therapeutic arsenal for this pathology.

We postulated that blocking athero-inflammation could prevent thrombosis. A pilot study was carried out in 120 patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in which 60 patients were treated with meloxicam, a preferential COX-2 inhibitor. All patients received heparin and aspirin. During the stay in the coronary care unit, as well as after 90 days, meloxicam lowered composite outcomes (myocardial infarction, death and revascularization procedures) compared with the control group. These results and available pathophysiological and clinical evidence support the hypothesis of potential benefits of non-steroidal anti-inflammatory drugs with preferential inhibitory activity on COX-2 in patients with acute coronary syndromes. More trials are needed to confirm their preventive effect.

Key words: *Athero-thrombosis. Athero-inflammation. Acute coronary syndromes. Non-steroidal anti-inflammatory drugs.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN. ATEROTROMBOSIS Y ATEROINFLAMACIÓN

La trombosis coronaria es la causa más frecuente de morbimortalidad y la manifestación más grave de la aterosclerosis¹ y, aunque la muerte por las enfermedades coronarias ha descendido en los últimos 20 años en EE.UU. y Europa, se ha incrementado en otras regiones².

El conocimiento de la fisiopatología tanto de la formación del ateroma³ como de las causas de su inestabilidad y su rotura que llevan a la trombosis^{4,5} se ha acrecentado y ha permitido la implementación de nuevas medidas terapéuticas para disminuir los acontecimientos trombóticos que siguen a un episodio coronario agudo.

La trombosis puede ocluir total o parcialmente la luz vascular y condicionar ya sea el infarto de miocardio con o sin desnivel del segmento ST⁶, o bien acontecimientos coronarios agudos sin lesión miocárdica detectable.

El mecanismo de formación del trombo sobre una placa aterosclerótica es complejo y la base fisiopatológica puede estar relacionada con la rotura del ateroma (fig. 1), la erosión superficial de la íntima o con los fenómenos hemorreológicos que se producen en la cara distal del ateroma con respecto a la corriente sanguínea. En todas estas circunstancias el trombo está formado, con participación diferente según los mecanismos fisiopatológicos, por plaquetas y fibrina, lo que condiciona habitualmente un trombo mixto^{7,8}. Basado en este mecanismo de oclusión arterial, y tomando la trombosis como una complicación del ateroma, se crea el concepto de aterotrombosis y la terapia se orienta a frenar los mecanismos de coagulación extrínseco e intrínseco y a inhibir la activación plaquetaria. No obstante, resulta claro que la trombosis constituye el hecho final de un mecanismo que durante años se ha

dejado de lado, como es la inflamación. Tratar la trombosis coronaria constituye una terapéutica útil y necesaria pero algo tardía, pues el proceso ya pudo haber determinado alteraciones importantes (a veces casi mortales) del sistema cardiovascular. Y es así como la ateroinflamación aparece como el eje central de la progresión del ateroma no complicado que lleva a la aterotrombosis. Es razonable, entonces, conocer los mecanismos que preceden a la rotura de la placa para encontrar una terapia alternativa que se adelante a la oclusión arterial trombótica.

LA INFLAMACIÓN Y LOS ACONTECIMIENTOS CORONARIOS AGUDOS

La idea de que la inflamación está relacionada con los cuadros miocárdicos isquémicos agudos se remonta a hace más de 60 años². Hay evidencias importantes acerca del componente inflamatorio en la patogenia de la rotura del ateroma en los acontecimientos coronarios agudos^{9,10}. La inflamación es más importante en la rotura aguda de la placa aterosclerótica que en los cuadros de oclusión trombótica coronaria completa secundaria a una placa estable. También la inflamación es menos evidente en los cuadros oclusivos dependientes de la erosión superficial del endotelio, sin rotura del ateroma^{11,12}. La proliferación de las células musculares lisas (*accelerated progression pattern*) es menos frecuente (30%) en los pacientes con angina estable que en aquellos con angina inestable (64-100%).

La pared vascular inflamada influye en la patogenia y condiciona la evolución de los pacientes con angina inestable determinando la inestabilidad de la placa y la disfunción de las células endoteliales¹³⁻¹⁶. Las células inflamatorias segregan enzimas proteolíticas que tienden a degradar la placa fibrosa. Las sustancias fibrinolíticas, conjuntamente con el sistema de las metaloproteinasas (colagenasas, estromalinas y gelatinasas), degradan la matriz extravascular^{17,18} y contribuyen a la rotura de la placa. La base fisiopatológica de estas alteraciones está regulada por mediadores proinflamatorios^{19,20}. Estas observaciones indican y avalan la importancia de la inflamación en los episodios que ocurren en la evolución de los pacientes con angina inestable.

Después de la rotura se exponen a la circulación los componentes del núcleo lipídico²¹, mayormente lípidos, microcalcificaciones y detritos celulares que incluyen macrófagos activados y células musculares lisas, altamente trombogénicos, que juntamente con la exposición del factor tisular²² condicionan la formación local de trombina, la activación de las plaquetas y la formación de fibrina. La inflamación seguida de rotura en el hombro del ateroma y la trombosis subsiguiente determinan la progresión de la placa aterosclerótica²⁰.

No obstante, aun cuando una de las lesiones es la clínicamente activa y da lugar a la sintomatología en

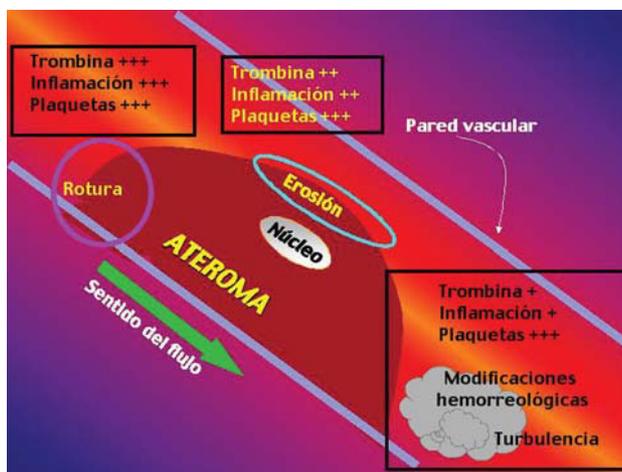


Fig. 1. Participación de diversos factores en la formación del trombo. El signo más indica la importancia relativa de cada uno de ellos.

los síndromes coronarios agudos, se trataría de una manifestación local de un proceso sistémico multifocal^{21,23} con componentes inflamatorios.

En estas condiciones la infección, especialmente por *Chlamydia pneumoniae*, puede alcanzar y anidar en la placa ateromatosa por su afinidad con la célula endotelial. *C. pneumoniae* es transportada desde el árbol respiratorio por los macrófagos derivados de los monocitos de la sangre periférica, existiendo entonces una infección latente que se activa durante la inflamación. Éstas son posibilidades que se han planteado pero que los estudios no han podido aclarar (fig. 2). El uso de antibióticos en la prevención de las complicaciones isquémicas en pacientes con coronariopatías agudas y crónicas no ha dado resultados homogéneos ni permitido certificar la importancia de la infección en las coronariopatías²⁴⁻²⁷. Aun cuando tampoco se ha podido corroborar una correlación directa entre infección por *C. pneumoniae* e inflamación^{28,29}, los macrólidos utilizados en estos estudios tienen, además de su acción antibacteriana, efectos antiinflamatorios. Tal vez los distintos resultados obtenidos en las diversas investigaciones deriven de las diferencias en esa capacidad antiinflamatoria^{27,28}.

Además de los mecanismos inflamatorios mencionados, algunos componentes del sistema de coagulación, como la trombina, tienen la capacidad de favorecer la inflamación³⁰. La expresión del factor tisular tanto en las células endoteliales como en los monocitos está en parte regulada por citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral (TNF)³¹. Por tanto, existen varios mecanismos sinérgicos que determinan y mantienen la inflamación³¹ (fig. 3).

Como consecuencia de la inflamación crónica, marcadores como la proteína C reactiva (PCR), citocinas (interleucina 6, TNF), moléculas de adhesión (molécula 1 de adhesión intercelular, ICAM-1), el fibrinógeno y algunos otros factores de la coagulación pueden encontrarse aumentados en el plasma, y alguno de ellos puede ser de valor pronóstico de futuros acontecimientos cardiovasculares³²⁻³⁴. La interleucina 18, que induce la producción de interferón gamma por los linfocitos T y que tiene un papel central en la cascada de la inflamación, se ha encontrado como un fuerte predictor de muerte de causa cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria tanto en angina estable como inestable³⁵. Por otra parte, la PCR tendría una acción proinflamatoria directa sobre el endotelio vascular. Efectivamente, la infusión experimental de PCR humana recombinante induce la expresión en células endoteliales humanas de moléculas de adhesión VCAM, ICAM y E-selectina³⁶. Cierra así un círculo donde los factores de agresión celular condicionan la inflamación y los productos que se forman favorecen el mismo proceso inflamatorio.

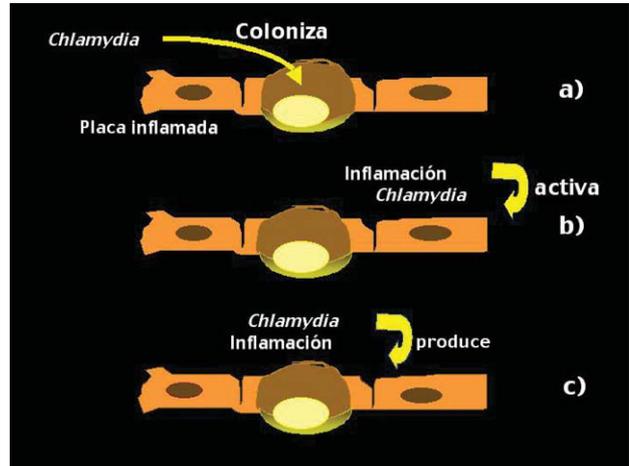


Fig. 2. Se plantean tres posibilidades por las que *Chlamydia pneumoniae* podría participar en el proceso inflamatorio: a) se anida en una placa de ateroma ya inflamada; b) ya se encuentra como inquilina en la placa y la inflamación la activa participando así en el proceso, o c) es directamente la causa de la inflamación de la placa ateromatosa.

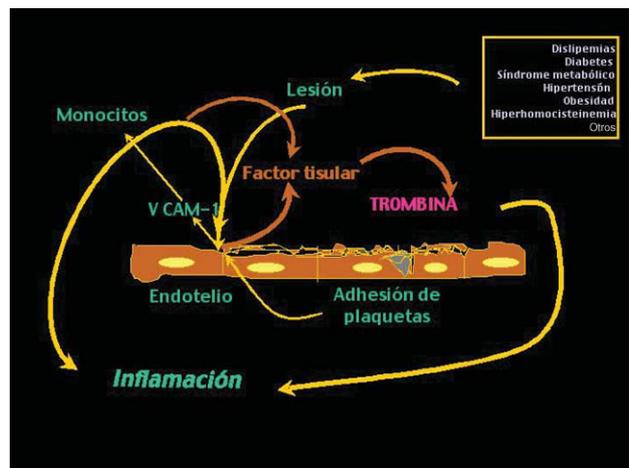


Fig. 3. Los factores de riesgo alteran el endotelio arterial y condicionan fenómenos inflamatorios; la agregación plaquetaria y la exposición del factor tisular por el endotelio y los monocitos generan trombina que, a la vez que induce la formación del trombo, favorece la inflamación.

En los síndromes coronarios agudos, la combinación de aspirina y heparina es el tratamiento antitrombótico estándar. Cuando se suspende el tratamiento, puede detectarse un incremento de los marcadores de trombosis (fragmento 1 + 2, fibrinopéptidos, complejo trombina-antitrombina), que reaparecen aun después del uso de abciximab^{37,38} o se encuentran disminuidos tras el empleo de eptifibatide. Es probable que estos resultados discordantes con fármacos con efectos similares estén indicando que la causa de esa reactivación puede ser variada y múltiple, y tal vez el proceso inflamatorio intraplaca impide la *passivation* de la placa aterosclerótica.

Confirmando esta posibilidad, Lincoff et al³⁹ han demostrado que el abciximab suprime el aumento de los

marcadores de inflamación circulantes (PCR, interleucina 6, TNF) en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea, y plantean que algunos de los efectos beneficiosos que se obtienen a largo plazo pueden derivar de cierta actividad sobre la inflamación.

El clopidogrel, cuya acción primaria es su efecto inhibidor de la agregación plaquetaria, disminuye la expresión de P-selectina y, bloqueando la interacción plaquetas-células endoteliales-monocitos, modularía el proceso inflamatorio⁴⁰. Igualmente, los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) reducen la incidencia de acontecimientos clínicos coronarios y las concentraciones elevadas de los marcadores inflamatorios séricos. Los efectos de las estatinas se observaron tanto en pacientes con colesterol elevado como en aquellos con valores normales, lo que indica que esa capacidad de prevención es independiente de su acción hipolipemiante y probablemente relacionada con su actividad antiinflamatoria⁴¹. De forma semejante podrían actuar agentes antidiabéticos, como las tiazolidinedionas, que disminuyen los valores de PCR, reducción que es paralela a la de las metaloproteinasas, conjunto de enzimas que favorecen la rotura de la placa de ateroma⁴⁰. La angiotensina II, además de su acción vasoconstrictora, puede favorecer la inflamación de la íntima, y ciertos efectos clínicos beneficiosos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden derivar de su capacidad para inhibir esa actividad proinflamatoria³⁴.

Asimismo se han postulado reacciones inmunitarias innatas contra bacterias y virus como base de la aterosclerosis. Los lipopolisacáridos bacterianos, a través de los *toll like receptors* (TLR), que se encuentran notablemente aumentados en las lesiones ateroscleróticas⁴¹, estimulan a las células musculares lisas y la inflamación de las células endoteliales y de los macrófagos, lo que hace pensar en un mecanismo por el cual las bacterias pueden favorecer el proceso inflamatorio del ateroma⁴¹. El hallazgo reciente de que el polimorfismo del TLR-4, que disminuye la respuesta a los microorganismos gramnegativos, está asociado a una disminución del riesgo de aterosclerosis⁴² refuerza esta participación de los TLR en la inflamación y el ateroma.

Trabajos recientes han detectado un aumento del número de pacientes con afecciones coronarias y muerte en el período invernal y durante epidemias de gripe⁴³. En estas circunstancias puede existir una reacción autoinmune que estimula y prolonga el proceso inflamatorio, ya que la infección con el virus de la gripe promueve la infiltración de macrófagos en la pared arterial⁴⁴. Dos estudios relacionan el beneficio de la vacuna contra la gripe y las coronariopatías. Naghavi et al⁴⁵ observan que pacientes con coronariopatías crónicas que habían sido vacunados contra la gripe presentaban una asociación negativa en la posibilidad de padecer un nuevo cuadro de infarto de miocardio. Por su parte, Gurfinkel et al⁴⁶ obtienen una disminución de

la muerte cardiovascular en pacientes con infarto de miocardio, con o sin elevación del segmento ST, vacunados contra la gripe.

Varios mecanismos de lesión endotelial condicionan un estado inflamatorio local (fig. 3). El desarrollo de las lesiones en diversas enfermedades, como las dislipemias, la hiperhomocisteinemia, la hipertensión, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico y la disfunción renal, está relacionado con la inflamación³⁹ y la inmunidad podría estar comprendida entre estos estados de alto riesgo y la inflamación ser el factor mediador central.

LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Las ciclooxigenasas regulan la formación de tromboxano A₂ y de prostaciclina y participan en el proceso inflamatorio. Existen dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX) derivadas de genes separados⁴⁷. La COX-1 es constitutiva de diversos tejidos y es la responsable de la conversión del ácido araquidónico en los endoperóxidos cíclicos que dan lugar a la formación de un fuerte agregante plaquetario y vasoconstrictor, el tromboxano A₂, y un fuerte inhibidor de la agregación plaquetaria y vasodilatador, la prostaciclina, además de otras sustancias intermedias con diversa actividad biológica. Por su parte la COX-2 es la enzima rápidamente inducible en el sitio de la inflamación es expresada por las células endoteliales, las células musculares lisas y los macrófagos en las lesiones ateroscleróticas, y tiene gran importancia en el proceso inflamatorio⁴⁸.

La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen un efecto inhibitor no selectivo de la COX-1 y COX-2.

Aun cuando en estudios previos donde se utilizaron antiinflamatorios no pudo demostrarse, ya fuera por la medicación utilizada o por el diseño aplicado en la investigación, una disminución de las complicaciones trombóticas después de un episodio coronario agudo^{49,50}, existen pautas fisiopatológicas como las descritas anteriormente y hechos clínicos que hacen pensar en la necesidad de incluir ciertos antiinflamatorios en el arsenal terapéutico de esta enfermedad.

Burleigh et al⁵¹ encuentran que la COX-2 favorece las lesiones ateroscleróticas en ratones deficientes en receptores para la LDL e indican la posibilidad de que los antiinflamatorios podrían utilizarse en la prevención de la aterosclerosis.

La inhibición de la COX-2 puede disminuir la inflamación vascular y con ello reducir la infiltración monocítica, mejorar la disponibilidad del óxido nítrico y, de esa forma, reducir la progresión de la aterosclerosis y mejorar la estabilidad de la placa⁵².

En el Physicians' Health Study⁵³, Ridker et al encuentran que la PCR es un marcador predictivo en el

infarto de miocardio y que el uso de aspirina se asocia a una reducción significativa del riesgo, y apuntan que ello se debe a su actividad antiinflamatoria. En estudios en ratones varias citocinas aumentadas durante la aterogénesis experimental se ven reducidas significativamente por el tratamiento con aspirina⁵⁴.

Se ha descrito una nueva generación de AINE que inhiben selectivamente la COX-2. Entre ellos se incluyen el celecoxib, el meloxicam y el rofecoxib.

Estos fármacos producen, contrariamente a los antiinflamatorios con mayor efecto de inhibición de la COX-1, una disminución en la formación de la prostaciclina del endotelio vascular sin modificar la formación de tromboxano plaquetario y, con ello, pueden condicionar un riesgo trombótico (fig. 4). Así, se encontró en el estudio VIGOR⁵⁵ un aumento de las complicaciones trombóticas cardiovasculares del rofecoxib con respecto al naproxeno, un AINE con mayor efecto inhibitorio de la COX-1. En cambio, en el estudio CLASS⁵⁶, donde se compararon el celecoxib y los AINE ibuprofeno y diclofenaco, no hubo diferencias en las complicaciones trombóticas coronarias.

Si bien es teóricamente posible, a través del análisis de varios estudios no pudo corroborarse que el rofecoxib (y tal vez otros inhibidores de la COX-2) produzca un mayor número de complicaciones cardiovasculares. Los resultados parecen depender no del aumento de las complicaciones trombóticas inducidas por el rofecoxib, sino del efecto protector que resulta de la actividad antiplaquetaria del naproxeno^{57,58}.

El uso concomitante de aspirina y heparina es la medicación aceptada en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. A través de la inhibición de la formación del tromboxano A₂ plaquetario por la aspirina se equilibraría la carga trombótica que, teóricamente, podrían determinar los inhibidores específicos de la COX-2.

El meloxicam posee una potente actividad antiinflamatoria y baja toxicidad gástrica^{59,60} inhibiendo más fuertemente la síntesis de prostaglandina en el sitio de la inflamación que en la mucosa gástrica⁶¹, con lo que los efectos digestivos son menos frecuentes.

Postulamos que la disminución de la ateroinflamación llevaría a la reducción de los acontecimientos aterotrombóticos. Con ese concepto realizamos un estudio piloto⁶² en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, donde se incluyó a 120 enfermos tratados con heparina y aspirina, a 60 de los cuales se les administraron, en el momento del ingreso, 15 mg de meloxicam por vía intravenosa, seguidos de 15 mg diarios por vía oral que se mantuvieron durante 30 días. Durante el ingreso en la unidad coronaria (media, 4,4 días) la conjunción de angina recurrente, infarto de miocardio y muerte fue significativamente menor ($p = 0,007$) en el grupo tratado con meloxicam. Resultados también significativos se obtuvieron cuando se tomaron como puntos finales infarto de miocar-

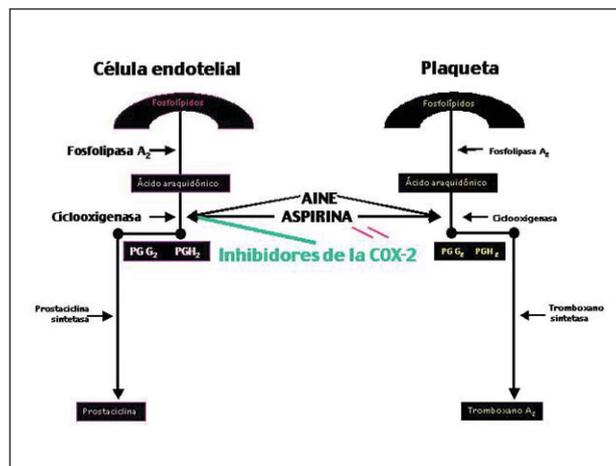


Fig. 4. La aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que inhiben la ciclooxigenasa 1 (COX-1), reducen la formación tanto de prostaciclina del endotelio vascular como del tromboxano de la plaqueta. Los AINE con acción preferencial sobre la COX-2 no modifican la generación del tromboxano plaquetario, mientras inhiben la formación de la prostaciclina endotelial. Las flechas indican «inhiben» y las flechas cortadas indican «sin efecto».

dio más maniobras de revascularización miocárdicas más muerte ($p = 0,034$). Estas variables se mantuvieron diferentes tanto a los 30 como a los 90 días de seguimiento. Al tratarse de un estudio piloto será necesario llevar a cabo un estudio a mayor escala para corroborar los resultados obtenidos por nuestro grupo⁵².

El concepto de aterotrombosis es fisiopatológicamente tardío en la cascada de acontecimientos. La ateroinflamación se ubica en una etapa más temprana y cuando la afección isquémica miocárdica aún no se ha producido. Creemos, por tanto, que hay suficientes fundamentos fisiopatológicos y bases clínicas para seguir investigando, en los síndromes coronarios agudos, las posibilidades terapéuticas de los diversos AINE con inhibición preferencial de la COX-2. Su uso en las coronariopatías crónicas es otra posibilidad por investigar.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs T, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
2. Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1217-25.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque rupture. *Circulation* 1995;92:657-71.
5. Falk E. Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 1991;68:28B-35B.

6. Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, Kurita A, Arai T, Sakurada M, et al. Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991;337:809-12.
7. Sinapius D. Morphology of occlusive coronary thrombi. Localization, length, composition, growth. *Dtsch Med Wochenschr* 1972;97:544-6.
8. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters CH, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angioscopic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction. Natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation* 1998;97: 28-33.
9. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
10. Libby P, Mach F, Schönbeck U, Bourcier T, Aikawa M. Regulation of the thrombotic potential of atheroma. *Thrombosis Haemostasis* 1999;82:736-41.
11. Mann JM, Kaski JC, Pereira WI, Arie S, Ramires JA, Pileggi F. Histological patterns of atherosclerotic plaques in unstable angina patients vary according to clinical presentation. *Heart* 1998;80: 19-22.
12. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang Y, Poonam Mannan MS, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. *Circulation* 1996;93:1354-63.
13. Verheggen PW, De Maat MP, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, Kluft C, et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J* 1999;20:567-74.
14. Azar RR, Waters DD. The inflammatory etiology of unstable angina. *Am Heart J* 1996;132:1101-6.
15. Sernerri GG, Abbate R, Gori AM, Attanasio M, Martini F, Giusti B, et al. Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. *Circulation* 1992;86:790-7.
16. Waltenberger J. Pathophysiological basis of unstable coronary syndrome. *Herz* 2001;26(Suppl 1):2-8.
17. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemostasis* 2001;86:324-33.
18. Herman MP, Sukhova GK, Libby P, Gerdes N, Tang N, Horton DB, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma. A novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation* 2001;104: 1899-904.
19. 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 for activation by pro-inflammatory mediators. *Circulation* 1999;99:3103-9.
20. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events. Exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 1997;336: 1014-6.
21. Schoenhagen P, Tuzcu M, Ellis SG. Plaque vulnerability, plaque rupture, and acute coronary syndromes. (Multi)-focus manifestation of a systemic disease process. *Circulation* 2002;106:760-2.
22. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-7.
23. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome. Athree-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-8.
24. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B, for the ROXIS Study group. Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350:404-7.
25. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, Salunkhe K, Horne BD, Pearson RR, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease. Primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation* 2000;102: 1755-60.
26. Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V, Anttonen O, Juvonen J, Melin J, et al. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndrome. *Circulation* 2002;105:1555-60.
27. Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, Edger TM, Risley P, Poloniecki J, et al. Effect of Treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 2002;106:1219-23.
28. Altman R, Rouvier J, Scazziola A, González C. No causal association between inflammation and *Chlamydia Pneumoniae* in patients with chronic ischemic arterial disease. *Inflammation* 2002;26:25-30.
29. De Boer OJ, Van der Wal, Becker AE. Atherosclerosis, inflammation, and infection. *J Pathol* 2000;190:237-43.
30. Matthay MA. Severe sepsis. A new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med* 2001;344: 759-62.
31. Shebuski RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;30:729-35.
32. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
33. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Cir Res* 2001;89:763-71.
34. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
35. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002;106:24-30.
36. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
37. Merlini PA, Repetto A, Lombardi A, Vetrano A, Fetiveau R, Cavallini C, et al. Effect of abciximab on prothrombin activation and thrombin generation in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: global utilization of strategies to open occluded coronary arteries Trial IV in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IV ACS) Italian hematologic substudy. *Circulation* 2002;105:928-32.
38. Bijsterveld NR, Moons AH, Meijers JC, Tijssen JG, Buller HR, Levi M, et al. Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:811-7.
39. Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, Deckelbaum LI, Barnathan ES, Patel KK, et al. Abciximab suppress the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2001;104:163-7.
40. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106:136-40.
41. Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan ZQ. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions. A possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002;105:1158-61.
42. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002;347:185-92.
43. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994;343:435-9.
44. Van Lenten BJ, Wagner AC, Navab M, Fogelman AM. Acute influenza A infection promotes increased macrophage infiltration into the artery wall that is prevented by apolipoprotein A-I. *Circulation* 2001;104(Suppl 2):97.
45. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction *Circulation* 2000;102:3039-45.
46. Gurfinkel EP, De la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B, for the FLUVACS Study Group. Influenza vaccine pilot study in acute

- coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions. The FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLU-VACS) study. *Circulation* 2002;105:2143-7.
47. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
 48. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000;355:646-8.
 49. Sajadieh A, Wendelboe O, Hansen JF, Mortensen LS, for the DAVIT Study Group. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1263-5.
 50. Azar RR, Rinfret S, Theroux P, Stone PH, Dakshinamurthy R, Feng YJ, et al. A randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of anti-inflammatory therapy with methylprednisolone in unstable angina (MUNA trial). *Eur Heart J* 2000;21:2026-32.
 51. Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, Harris RC, Gautam S, Riendeau D, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2002;105:1816-23.
 52. Pitt B, Pepine C, Willerson JT. Cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular events. *Circulation* 2002;106:167-9.
 53. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
 54. Cyrus T, Sung S, Zhao L, Funk CD, Tang S, Praticò D. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2002;106:1282-7.
 55. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VI-GOR study group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
 56. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The celecoxib long-term arthritis safety study (CLASS): a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
 57. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.
 58. Dalen J. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs, aspirin, and myocardial infarction. *Arch Inter Med* 2002; 162:1091-2.
 59. Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Utzmann R, Schnitzler C. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favorable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995;44:423-33.
 60. Ogino K, Hatanaka K, Kawamura M, Katori M, Harada Y. Evaluation of pharmacological profile of meloxicam as an anti-inflammatory agent, with particular reference to its relative selectivity for cyclooxygenase-2 over cyclooxygenase-1. *Pharmacology* 1997;55:44-53.
 61. Engelhardt G, Bogel R, Schnitzler C, Utzmann R. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. Part II: *in vivo* findings. *Biochem Pharmacol* 1996;51:29-38.
 62. Altman R, Luciaridi HL, Muntaner J, Del Río F, Berman SG, López R, et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002;106(2):191-5.