

# Asociación entre Remodelado Vascular y Núcleo Necrótico en Arterias Coronarias: Análisis por Ultrasonido Intracoronario con Histología Virtual®

Tammuz Fattah<sup>1</sup>, Bruno S. Matte<sup>2</sup>, Julise A. Balvedi<sup>3</sup>, Juliane Rossato<sup>4</sup>, Márcio Mossmann<sup>5</sup>, Xana M. Mendes<sup>6</sup>, Taicir C. Salem<sup>7</sup>, Paulo V. Crestani<sup>8</sup>, Alexandre C. Zago<sup>9</sup>

## Resumen

**Introducción:** Estudios anatomopatológicos sugieren la asociación del remodelado vascular positivo con las placas coronarias vulnerables. El objetivo de este estudio fue evaluar si existe una correlación entre el grado de remodelado vascular positivo y el porcentual de núcleo necrótico en lesiones ateroscleróticas coronarias. **Métodos:** Fueron estudiados 270 cortes transversales obtenidos por Histología Virtual® de 30 pacientes, los cuales presentaban remodelado positivo en un segmento de arteria coronaria con lesión >50%, identificado por ultrasonido coronario. Fueron evaluados 7 cortes transversales por segmento de arteria coronaria, incluyendo el corte transversal con el mayor índice de remodelado arterial, denominado corte transversal de interés (corte transversal 4). **Resultados:** El promedio de edad fue de 60,8 + 8,8 años, 80% de los pacientes eran de sexo masculino y 30% diabéticos. Angina inestable fue la presentación clínica más frecuente (56,6%) y la arteria descendente anterior fue el vaso más analizado (43%). El área de referencia del vaso 15,5 ± 4,9 mm<sup>2</sup> y el índice de remodelado en el corte transversal 4 fue de 1,2 ± 0,1. El análisis de varianza de medidas repetidas mostró mayor porcentual de núcleo necrótico en el corte transversal de interés (p<0,001). Observamos una correlación positiva del remodelado arterial coronario con el núcleo necrótico (r= 0,79; p<0,001). **Conclusiones:** El remodelado positivo de la arteria coronaria está asociado a la presencia de núcleo necrótico, el cual caracteriza las placas ateromatosas vulnerables. La investigación de remodelado arterial positivo

## ABSTRACT

### Association between Vascular Remodeling and Necrotic Core in Coronary Arteries: Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis

**Background:** Anatomopathological studies suggest an association of positive vascular remodeling and vulnerable coronary plaques. The objective of this study was to verify whether there is a correlation between positive vascular remodeling and necrotic core in atherosclerotic coronary lesions. **Methods:** We studied 270 cross sections obtained by Virtual Histology® in 30 patients who had positive remodeling in coronary artery segments with lesions > 50%, identified by intravascular ultrasound. Seven cross sections were assessed per segment of coronary artery, including the cross section with the highest remodeling index, denominated cross section of interest (cross section 4). **Results:** Mean age was 60.8 ± 8.8 years, 80% were male and 30% were diabetic. Unstable angina was the most frequent clinical presentation (56.6%) and the left anterior descending artery was the most analyzed vessel (43%). The vessel reference area was 15.5 + 4.9 mm<sup>2</sup> and the remodeling index in cross section 4 was 1.2 + 0.1. Repeated measures analysis of variance showed a higher percentage of necrotic core in the cross section of interest (P < 0.001). We observed a positive correlation of coronary artery remodeling and necrotic core (r = 0.79; P < 0.001). **Conclusions:** Positive coronary artery remodeling is associated to the presence of necrotic core, which characterizes vulnerable atherosclerotic plaques. The search for positive arterial remodeling may be a useful

<sup>1</sup> Profesor Médico cardiólogo intervencionista del Servicio de Hemodinámica del Instituto de Cardiología del Estado de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil.

<sup>2</sup> Profesor Médico cardiólogo intervencionista del Servicio de Hemodinámica del Hospital Universitario. Canoas, RS, Brasil.

<sup>3</sup> Academia de Medicina de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>4</sup> Profesor Biomédica del Grupo de Investigación en Cardiología Intervencionista del Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>5</sup> Médico residente de la Unidad de Hemodinámica del Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>6</sup> Academia de Medicina de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul.

<sup>7</sup> Académica de Medicina de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>8</sup> Académica de Medicina de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>9</sup> Doctor y posdoctorado. Médico cardiólogo coordinador del Grupo de Investigación en Cardiología Intervencionista del Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

**Correspondencia:** Tammuz Fattah. Rua Adolfo Donato da Silva, s/n – Praia Comprida – São José, SC, Brasil – CEP 88103-901

E-mail: [tammuz.fattah@gmail.com](mailto:tammuz.fattah@gmail.com)

Recibido el: 02/01/2013 • Aceptado el: 5/3/2013

puede ser una estrategia útil para la detección de placas vulnerables antes de su ruptura.

**DESCRITORES:** Vasos coronarios. Estenosis coronaria. Trombosis coronaria. Ultrasonido.

Los síndromes coronarios agudos se presentan como angina inestable, infarto agudo de miocardio o muerte súbita. En varios estudios ya se ha demostrado la fuerte asociación de estos síndromes con la ruptura o la erosión de la placa ateromatosa, que, al exponer el contenido sub intimal, induce a la formación de trombo y, frecuentemente, resulta en la oclusión transitoria o persistente del vaso.<sup>1-3</sup>

La principal característica histológica de las placas coronarias vulnerables es la presencia de gran contenido lipídico recubierto por una fina capa fibrótica, infiltrada por células inflamatorias.<sup>4-7</sup> Otra característica de las placas coronarias inestables es la presencia de remodelado positivo, definido como aumento del diámetro del vaso en el lugar de la lesión ateromatosa y asociado a eventos cardiovasculares en estudios patológicos.<sup>8-12</sup>

Los datos actualmente disponibles con respecto a la asociación entre las características de la placa ateromatosa y el patrón de remodelado vascular aún no han sido suficientemente estudiados. La principal teoría es que el remodelado positivo sucede precozmente, buscando mantener el diámetro de la luz del vaso al acomodar el crecimiento progresivo de la placa.<sup>13,14</sup>

Estudios que usaron cortes histológicos e imágenes de ultrasonido intracoronario han evidenciado que el papel fisiopatológico del remodelado arterial puede ser más complejo que un simple proceso de compensación, habiendo fuerte asociación entre el remodelado arterial vascular, la respuesta inflamatoria local y la vulnerabilidad de la placa.<sup>15-17</sup>

El ultrasonido intravascular en escala de grises es una herramienta que ayuda al diagnóstico de la enfermedad coronaria. Las imágenes son muy útiles para caracterizar la extensión, distribución y morfología de las placas de ateroma *in vivo*, así como también las paredes del vaso.<sup>18</sup> No obstante, este método no permite diferenciar adecuadamente el contenido de la placa ateromatosa. El ultrasonido intracoronario con radiofrecuencia, denominado Histología Virtual® (*Volcano Therapeutics*, Rancho Cordova, Estados Unidos), es una herramienta auxiliar del ultrasonido intracoronario, que transforma las señales de ondas ultrasonográficas captadas en imágenes con color, que permiten distinguir los componentes de placa ateromatosa.<sup>19</sup>

Este estudio tiene como objetivo evaluar si existe correlación entre el grado de remodelado vascular positivo y el porcentaje de núcleo necrótico de la placa ateromatosa en arterias coronarias mediante evaluación por Histología Virtual®.

strategy for detecting vulnerable plaques before rupture.

**DESCRIPTORS:** Coronary vessels. Coronary stenosis. Coronary thrombosis. Ultrasonics.

## MÉTODOS

### Población

Pacientes de ambos sexos, con edad >18 años y lesión obstructiva significativa en arteria coronaria (>50%) por la angiografía cuantitativa, fueron sometidos a evaluación con ultrasonido intracoronario e Histología Virtual® en el período comprendido entre Enero de 2007 y Enero de 2011, de acuerdo con la indicación clínica.

El estudio fue realizado en la Unidad de Hemodinamia del Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS, Brasil) y aprobado por la Comisión de Ética en Investigación del hospital, estando de acuerdo con la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos.

### Criterios de inclusión

Fueron incluidos en este análisis, pacientes que reunían los siguientes criterios:

- Lesión obstructiva significativa en arteria coronaria (>50%) en la cinecoronariografía;
- Realización de ultrasonido intracoronario con Histología Virtual®;
- Presencia de remodelado arterial positivo en el análisis con el ultrasonido intracoronario en escala de grises.

### Criterios de exclusión

Fueron excluidos de este estudio pacientes que presentaban por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Presencia de stent en el vaso estudiado;
- Injertos de puente de safena o arteria torácica interna izquierda como vaso culpado;
- Lesión blanco ostial en tronco de coronaria izquierda o en coronaria derecha;
- Presencia de ramo lateral  $\geq 2$  mm originándose en el segmento del vaso analizado;
- Infarto agudo de miocardio;
- Shock cardiogénico o enfermedad sistémica grave;

- Obtención de imágenes inadecuadas para el análisis de ultrasonido y/o Histología Virtual®

- Imposibilidad de obtener los datos clínicos y demográficos, por medio de la historia clínica o de comunicación telefónica.

### Recolección de datos

Después de la revisión del libro de registros de ultrasonido intracoronario de la Unidad de Hemodinamia del Hospital de Clínicas de Porto Alegre, fueron seleccionados 113 pacientes con enfermedad arterial coronaria sometidos a estudio con ultrasonido intracoronario e Histología Virtual® en el período entre Enero de 2007 y Enero de 2011.

Mediante revisión de las historias clínicas o comunicación telefónica, fueron recolectadas las siguientes variables: edad, sexo, factores de riesgo, y síndrome clínico de presentación. Los casos elegibles fueron reclutados en el estudio y los pacientes recibieron códigos de identificación única.

El análisis con Histología Virtual® fue realizado de manera ciega por un médico cardiólogo intervencionista con amplia experiencia en el método, y realizada de acuerdo con el Consejo de Especialistas del Colegio Americano de Cardiología Clínica sobre Normas de Adquisición de Medición e Informe de Estudios de Ultrasonido Intravascular.<sup>20</sup>

Las imágenes ultrasonográficas y de Histología Virtual® de los pacientes estaban archivadas en formato DVD y fueron analizadas después de la apertura de los archivos de imagen en el equipo de trabajo del equipo de ultrasonido intracoronario Volcano S5® (*Volcano Therapeutics*).

La secuencia de imágenes analizada fue escogida por medio de la reconstrucción en eje longitudinal de las imágenes ultrasonográficas, delimitándose la región de interés. Los análisis transversales fueron realizados según descrito a continuación:

- El diámetro del área de referencia de la arteria coronaria fue determinado mediante el cálculo del promedio entre los diámetros y las áreas de referencia proximal y distal al segmento en análisis, respectivamente. Los diámetros de referencia proximal y distal fueron obtenidos entre los ejes mayor y menor de la membrana elástica externa en milímetros (mm). Las áreas de referencia proximal y distal fueron determinadas mediante el contorno de la membrana elástica externa en milímetros cuadrados (mm<sup>2</sup>).

- Los cortes transversales para la determinación del diámetro y del área de referencia del vaso fueron seleccionados contemplando el criterio de simetría, es decir, una relación <0,7 entre el diámetro menor y el diámetro mayor, con el objetivo de excluir cortes transversales con remodelado vascular.

- Después de localizar el corte transversal con el mayor índice de remodelado arterial, denominado corte transversal de interés (corte transversal 4), la realización de las medidas cuantitativas de ultrasonido intracoronario y la evaluación con Histología Virtual®, se procedió a evaluar otros 6 cortes transversales con 5 cuadros de diferencia, siendo 3 proximales y 3 distales al corte transversal 4 (Figura 1).

- Por medio del análisis ultrasonográfico fueron determinadas las siguientes medidas:

- Diámetro de referencia proximal y distal de la arteria coronaria en mm, para el cálculo del diámetro de referencia del vaso por promedio simple;

- Áreas de referencia proximal y distal de la arteria coronaria en mm<sup>2</sup>, para el cálculo del área de referencia del vaso por promedio simple;

- Área del vaso en los cortes transversales en mm<sup>2</sup>, para el cálculo del índice de remodelado del vaso;

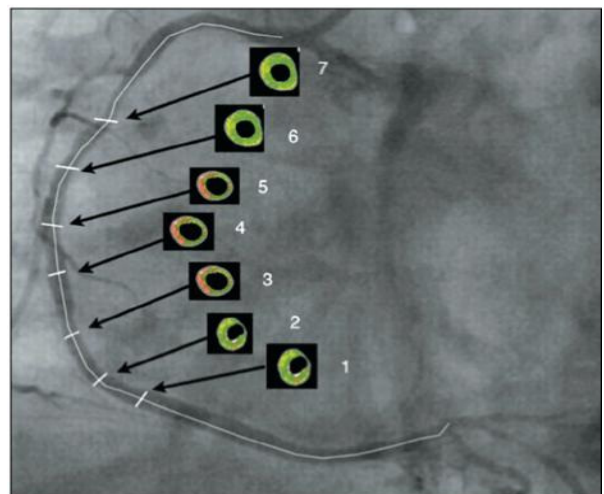
- Área de la luz vascular en los cortes transversales en mm<sup>2</sup>;

- Área de la placa de ateroma en los cortes transversales en mm<sup>2</sup>; calculada substrayendo al área del vaso el área de la luz vascular

- Carga de placa (porcentaje) en los cortes transversales.

El índice de remodelado se calculó por medio de la razón entre el área del vaso en el corte transversal analizado y el área de referencia del vaso, definiéndose como remodelado positivo una razón >1,05.<sup>11,12</sup>

Las diferentes composiciones de la placa de ateroma fueron evaluadas y caracterizadas por Histología Virtual®, utilizándose el programa PcVH 2.2 (*Volcano Therapeutics*). Para el análisis cuantitativo de



**Figura 1** - Ejemplo esquemático de la posición de los cortes de las imágenes generadas por la Histología Virtual®.

la Histología Virtual® el tejido correspondiente a la placa ateromatosa fue codificado en colores, los cuales fueron divididos en cuatro grupos conforme los componentes principales de la placa: verde (fibrótica), verde-amarillo (fibrolipídica), rojo (núcleo necrótico) y blanco (calcio). Los datos del análisis por Histología Virtual® fueron reportados en valores absolutos y en porcentajes en relación al área de la placa de ateroma (Fig.2).

### Análisis estadístico

Para calcular la dimensión de la casuística se utilizó el programa WINPEPI módulo ETCETERA versión 2.32. Se usó un coeficiente de correlación de 0,3 con un poder de la prueba de 90% y un grado de significancia de 0,01 para probar la diferencia de cero en la prueba bicaudal. El tamaño de la muestra fue calculado en 159 cortes transversales, es decir, 22 pacientes con 7 cortes transversales cada uno.

Los datos de las características basales y del análisis por ultrasonido intracoronario e Histología Virtual® fueron tabulados e insertados en la base de datos del programa SPSS versión 18.0. Los datos cuantitativos con distribución tipo Gauss fueron descritos por promedio y desviación estándar. En presencia de asimetría, fueron utilizados la mediana, la amplitud intercuartil (P25 a P75) y los valores mínimo y máximo. Los datos categóricos fueron descritos por recuentos y porcentuales.

La variación de los porcentuales de núcleo necrótico entre los diferentes cortes de la arteria coronaria fue estudiada mediante el análisis de varianza de medidas repetidas, habiendo transformado los datos logarítmicamente antes del análisis. Para evaluar la correlación entre el índice de remodelado y la cantidad de núcleo necrótico fue utilizado el coeficiente de

correlación de Spearman. Se utilizó el programa SPSS versión 18.0 y el nivel de significancia adoptado fue de  $\alpha=0,05$ .

### RESULTADOS

En total, fueron evaluados 113 pacientes, de los cuales solamente 30 (26,5%) reunieron los criterios de inclusión y exclusión. En los 30 pacientes incluidos en este estudio, fueron evaluados un total de 270 cortes transversales derivados de las imágenes de ultrasonido intracoronario con Histología Virtual® previamente obtenidas, siendo utilizados 60 de estos cortes transversales para el cálculo del área de referencia del vaso.

La población presentó un promedio de edad de 60,8 + 8,8 años, siendo la mayoría de sexo masculino (80%) y 30% diabéticos. La presentación clínica más frecuente fue la angina inestable (56,6%) y la arteria descendente anterior fue el vaso más estudiado (43%) (Tabla 1).

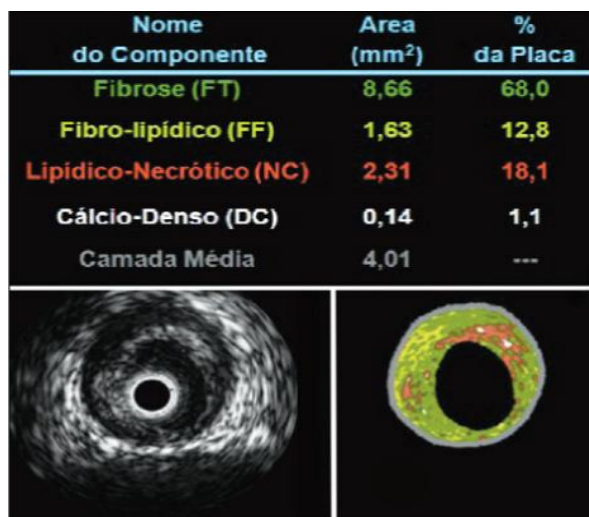
Las medidas realizadas por el ultrasonido intracoronario mostraron: área de referencia proximal de  $16,5 \pm 5,2 \text{ mm}^2$ , área de referencia distal de  $14,5 \pm 4,9 \text{ mm}^2$ , área de referencia del vaso de  $15,5 \pm 4,9 \text{ mm}^2$  e índice de remodelado en el corte transversal de interés (corte transversal 4) de  $1,2 \pm 0,1$  (Tabla 2).

Al analizar cuantitativamente el porcentaje de núcleo necrótico en la placa de ateroma y presentar los resultados en gráficos según la sección transversal analizada, se puede visualizar fácilmente la cantidad de núcleo necrótico a lo largo del segmento estudiado.

**TABLA 1**  
**Características clínicas y angiográficas**

	n = 30
Edad, años	60,8 ± 8,8
Sexo masculino, n (%)	24 (80)
Hipertensión arterial, n (%)	21 (70)
Dislipidemia, n (%)	22 (73,3)
Diabetes mellitus, n (%)	9 (30)
Tabaquismo, n (%)	16 (53,3)
Historia familiar de insuficiencia coronaria, n (%)	18 (60)
Infarto agudo de miocardio previo, n (%)	3 (10)
Presentación clínica, n (%)	
Angina estable	13 (43,3)
Angina inestable	17 (56,6)
Arteria coronaria evaluada, n (%)	
DA	13 (43)
CX	8 (27)
CD	9 (30)

CD = arteria coronaria derecha; CX = arteria circunfleja; DA = arteria descendente anterior.



**Figura 2** - Imágenes obtenidas por ecografía intravascular en escala de grises (izquierda) e Histología Virtual® (derecha). Arriba se muestra la cuantificación de los componentes de la placa de ateroma (en mm<sup>2</sup> y porcentajes).

El corte transversal número 1 representa el corte más distal del vaso, y el corte transversal número 7 es el más proximal. El corte transversal número 4 o corte transversal de interés y los cortes transversales números 2, 3, 5 y 6 completan la representación gráfico para la comprensión cuantitativa del núcleo necrótico en el segmento estudiado de la arteria coronaria.

El análisis de la variación del porcentual de núcleo necrótico entre las 7 secciones transversales de la arteria coronaria, utilizándose el análisis de varianza de medidas repetidas, evidenció mayor cantidad de núcleo necrótico en el corte transversal de interés (corte transversal 4), correspondiéndose al mayor índice de remodelado vascular (Figura 3).

Los resultados obtenidos por medio del análisis de correlación lineal entre el índice de remodelado arterial coronario y el porcentaje de núcleo necrótico en la placa de ateroma demostraron una correlación positiva  $r=0,79$  ( $p<0,001$ ) (Figura 4).

**DISCUSIÓN**

La enfermedad arterial coronaria como una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad, ha sido investigada globalmente en busca de una forma de entenderla mejor. Estudios han demostrado cierta asociación entre el remodelado vascular y la composición de la placa de ateroma<sup>8-11</sup> y fuerte asociación entre los accidentes en la placa (erosión o

ruptura) y eventos coronarios. Las placas propensas a producir eventos clínicos tienen una distribución característica de sus componentes y presentan remodelado arterial positivo.<sup>2,9,21-23</sup>

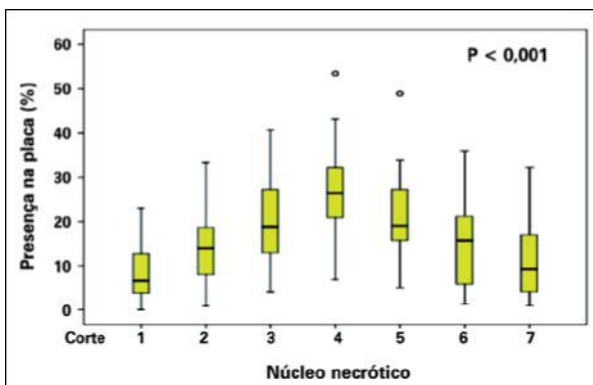
Para la cuantificación del remodelado arterial utilizamos el índice de remodelado, que es la relación entre el área de la región de interés y el área de referencia del vaso.<sup>12</sup> Las áreas de sección transversal del vaso se obtienen con el ultrasonido intracoronario y ofrecen una visión plana en 360 grados de las arterias coronarias, diferenciando sus diversas estructuras. Estudios de validación *in vitro* mostraron una buena correlación entre las imágenes generadas por el ultrasonido intracoronario y el análisis histológico de los tejidos.<sup>24</sup> No obstante, esta modalidad de imagen no consigue caracterizar y diferenciar los componentes de la placa de ateroma.

La Histología Virtual<sup>®</sup> es un método diagnóstico complementario desarrollado a partir del ultrasonido intracoronario en escala de grises. Brinda informaciones detalladas cualitativas y cuantitativas sobre la composición de la placa de ateroma, habiendo sido validada por medio de estudios histológicos.<sup>18</sup> Este recurso de imagen viene siendo ampliamente utilizado en la investigación clínica, tanto para evaluar la evolución de lesiones ateroscleróticas<sup>25</sup> como para demostrar la eficacia de nuevos tratamientos para la enfermedad aterosclerótica.<sup>24-26</sup>

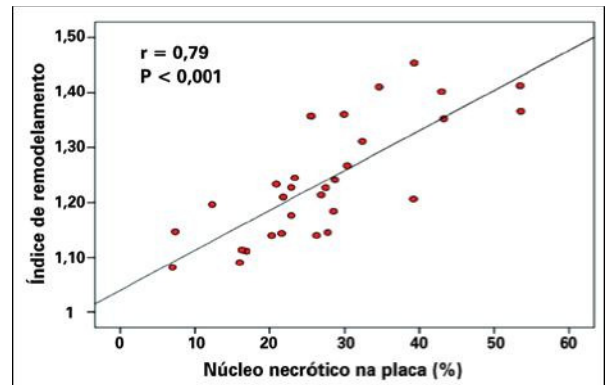
El estudio *Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree* (PROSPECT)<sup>25</sup> evaluó pacientes con síndromes coronarios agudos que fueron sometidos a angiografía coronaria de los 3 vasos, complementada por ultrasonido intracoronario y por radiofrecuencia, inmediatamente después de realizada la intervención coronaria percutánea, y seguidos posteriormente por 3,4 años para detectar eventos clínicos adversos. La mitad de los eventos clínicos en la evolución estuvo relacionada con el vaso no culpado, y se asoció la presencia de placas de ateroma con características de vulnerabilidad (ateroma de capa fina, carga de placa >70% y área luminal <4 mm<sup>2</sup>) con futuros eventos cardiovasculares adversos. Sin embargo, en este estudio

**TABLA 2**

Medidas del vaso	n = 30
Área de referencia proximal, mm <sup>2</sup>	16,5 ± 5,2
Área de referencia intermedia, mm <sup>2</sup>	15,5 ± 4,9
Área de referencia distal, mm <sup>2</sup>	14,5 ± 4,9
Corte transversal de interés (sección 4), mm <sup>2</sup>	18,9 ± 5,2
Índice de remodelado	1,2 ± 0,1



**Figura 3** - Representación gráfica del porcentaje de núcleo necrótico a lo largo de la placa ateromatosa, según el corte transversal.



**Figura 4** - Representación gráfica de la correlación lineal entre el índice de remodelado arterial coronario y el porcentaje de núcleo necrótico en la placa de ateroma.

no se evaluó la presencia de remodelado positivo como variable predictora de eventos clínicos o de vulnerabilidad de la placa.

La Histología Virtual<sup>®</sup> permite estudiar la placa ateromatosa *in vivo*, siendo posible la aplicación de este método en una población de alto riesgo para eventos clínicos. En el análisis de la placa de ateroma encontramos una correlación positiva entre el remodelado arterial positivo y el porcentaje de núcleo necrótico en la placa de ateroma ( $r=0,79$ ;  $p<0,001$ ). Resultados semejantes fueron informados en el estudio de Rodríguez-Granillo et al.<sup>27</sup>, también retrospectivo y con una población de 41 pacientes, en el cual el índice de remodelado se correlacionó con los componentes de la placa de ateroma por la Histología Virtual<sup>®</sup> en arterias coronarias consideradas no culpadas y con estenosis no significativa ( $<50\%$ ). El análisis por regresión lineal evidenció la existencia de una relación entre los componentes de la placa de ateroma y el remodelado de la arteria coronaria. El tamaño del núcleo necrótico fue significativamente mayor en las lesiones coronarias de vasos con remodelado positivo ( $r=0,83$ ;  $p<0,0001$ ) que en aquellos con remodelado negativo. Además de eso, las placas de ateroma en los vasos con remodelado positivo tenían una morfología compatible con la de una placa vulnerable, de las cuales el 56% presentaba una capa fibrótica fina, mientras que en los vasos con remodelado negativo, las placas de ateroma tenían un aspecto más estable, en las que el 64% presentaba un engrosamiento patológico de la íntima sin ninguna evidencia de fibroateroma con capa fibrótica fina. A pesar de algunos resultados similares, este estudio y el de Rodríguez-Granillo et al.<sup>27</sup> presentan varias diferencias en la metodología y en la selección de pacientes y de la lesión blanco. En nuestro análisis, que tiene como objetivo estudiar la relación entre el remodelado arterial coronario y el porcentual de núcleo necrótico, el punto de partida fue buscar el punto de mayor remodelado positivo y no el punto de mayor estenosis, como en el estudio de Rodríguez-Granillo et al.<sup>27</sup> Otra diferencia relevante en la metodología fue la realización del análisis completo en nuestro estudio de un segmento de arteria coronaria de extensión predefinida, lo que permitió el análisis de la variación de los componentes de la placa ateromatosa entre los diferentes cortes de los segmentos coronarios estudiados, en tanto que Rodríguez-Granillo et al.<sup>27</sup> sólo realizaron análisis puntuales. Con respecto a la selección de la lesión blanco, nuestro estudio analizó lesiones con obstrucción significativa ( $>50\%$ ) en arterias coronarias consideradas culpadas por el evento cardiovascular, mientras que Rodríguez-Granillo et al.<sup>27</sup> estudiaron lesiones obstructivas no significativas en arterias coronarias no culpadas. Por lo tanto, ambos estudios evaluaron perfiles opuestos de lesión blanco y de pacientes: nuestro estudio analizó pacientes que presentaban lesiones con características predominantemente inestables, en tanto que Rodríguez-Granillo et al.<sup>27</sup> estudiaron pacientes que presentaban lesiones con características estables.

En este estudio, el análisis de la cantidad de núcleo necrótico en la placa de ateroma y de su variación entre los cortes de los segmentos de arterias coronarias estudiados, mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) corroborando la existencia de una variabilidad en la distribución de la cantidad de núcleo necrótico a lo largo de una misma placa de ateroma, concentrándose principalmente en segmentos con mayor remodelado positivo.

La asociación entre remodelado arterial positivo y núcleo necrótico encontrada en este estudio resalta la interacción entre los componentes anatómicos e histológicos en la enfermedad arterial coronaria. El núcleo necrótico tiene un importante papel en la liberación de metaloproteinasas, un grupo de enzimas proteolíticas que pueden degradar y calcificar la elastina, proteína responsable de la elasticidad y resistencia de los vasos arteriales.<sup>20, 28</sup> Por lo tanto, esa puede ser una posible explicación fisiopatológica para justificar la correlación entre el núcleo necrótico y el remodelado arterial positivo, como una relación de causa-efecto.<sup>29</sup>

Los resultados obtenidos en este estudio del análisis de regresión lineal entre el índice de remodelado arterial y la cantidad de núcleo necrótico, apoyan las series de estudios anatomopatológicos que mostraron una asociación entre placas rotas o erosionadas y la presencia de remodelado arterial positivo en pacientes que murieron por causa de un síndrome coronario agudo.<sup>30,31</sup> Queda así demostrada la importancia del remodelado arterial positivo y del núcleo necrótico en la placa de ateroma permitiendo comprender mejor su evolución, la cual generalmente se traduce en eventos clínicos, y también acentuar la detección de placas vulnerables. En ese sentido, la investigación del remodelado arterial positivo, identificado en este estudio como asociado a la presencia de núcleo necrótico (principal componente de una placa vulnerable), puede ser una herramienta útil para la detección de placas vulnerables antes de su inestabilización y posterior repercusión clínica.

#### Limitaciones del estudio

Este estudio tiene como principales limitaciones: ser una evaluación retrospectiva; dificultad en encontrar un segmento de arteria coronaria totalmente sano para tomarse como referencia del vaso, debido a la naturaleza difusa de la presentación de la enfermedad arterial coronaria; y el tamaño de la casuística, que, a pesar de modesta, fue suficiente para demostrar correlaciones con significancia estadística.

#### CONCLUSIONES

El remodelado positivo de la arteria coronaria está asociado a la presencia de núcleo necrótico, el cual caracteriza placas ateromatosas inestables y vulnerables. En consecuencia, la investigación del remodelado arterial positivo puede ser una herramienta útil para la detección de placas vulnerables antes de su inestabilización.



## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este manuscrito.

## REFERENCIAS

- Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985; 71(4):699-708.
- Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring - the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Am Heart J*. 1985; 53(4):363-73.
- Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 92(7):1701-9.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997; 336(18):1276-82.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(5):1262-75.
- Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001; 16(5):285-92.
- Kragel AH, Gertz SD, Roberts WC. Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18(3):801-4.
- Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJ, Becker AE, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(3):655-62.
- Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenosis: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997; 95(7):1791-8.
- Birnbaum Y, Fishbein MC, Luo H, Nishioka T, Siegel RJ. Regional remodeling of atherosclerotic arteries: a major determinant of clinical manifestations of disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(5):1149-64.
- Hartmann M, von Birgelen C, Mintz GS, Verhorst PM, Erbel R. Relation between baseline plaque burden and subsequent remodeling of atherosclerotic left main coronary arteries: a serial intravascular ultrasound study with long-term (> or = 12 months) follow-up. *Eur Heart J*. 2006; 27(15):1778-84.
- von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Böse D, Eggebrecht H, Neumann T, et al. Remodeling index compared to actual vascular remodeling in atherosclerotic left main coronary arteries as assessed with long-term (> or = 12 months) serial intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(7):1363-8.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316(22):1371-5.
- Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, Palomino SA, Silvestre JM, Libby P. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol*. 2001; 10(4):189-96.
- von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS, Papatheodorou A, Herrmann J, Baumgart D, et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(7):1864-70.
- Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000; 101(6):598-603.
- Takimura CK, Lemos PA, Perin MA, Silva EE, Ambrose J, Ramires JA, et al. Predictores geométricos angiográficos de infarto de miocardio no son asociados con marcadores ultrasonográficos de infarto agudo de miocardio de vulnerabilidad de la placa. *Archivos Brasileiros de Cardiología*. 2006; 87(2):99-105.
- Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002; 106(17):2200-6.
- Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(12):2405-12.
- Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Crowther M, Jones L, Bell PR, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke*. 2000; 31(1):40-7.
- Tauth J, Pinnow E, Sullebarger JT, Basta L, Gursoy S, Lindsay J Jr, et al. Predictors of coronary arterial remodeling patterns in patients with myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1997; 80(10):1352-5.
- Weissman NJ, Sheris SJ, Chari R, Mendelsohn FO, Anderson WD, Breall JA, et al. Intravascular ultrasonic analysis of plaque characteristics associated with coronary artery remodeling. *Am J Cardiol*. 1999; 84(1):37-40.
- Fuessl RT, Kranenberg E, Kiausch U, Baer FM, Sechtem U, Höpp HW. Vascular remodeling in atherosclerotic coronary arteries is affected by plaque composition. *Coron Artery Dis*. 2001; 12(2):91-7.
- Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR Jr, Tajik AJ, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16(1):145-54.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al.; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364(3):226-35.
- Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation*. 2008; 118(11):1172-82.
- Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CA, et al. Coronary artery remodeling is related to plaque composition. *Heart*. 2006; 92(3):388-91.
- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms, oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995; 91(9):2488-96.
- Irwin CL, Guzman RJ. Matrix metalloproteinases in medial arterial calcification: potential mechanisms and actions. *Vascular*. 2009; 17 Suppl 1:S40-4.
- Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002; 105(8):939-43.
- Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extra-cellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Am Heart J*.