

Actividad inflamatoria en múltiples placas ateroscleróticas en pacientes fallecidos por infarto agudo de miocardio

RICARDO A. SARMIENTO^{MTSAC, 1}, FEDERICO BLANCO^{†, 1}, COLOMA PARIS[‡], SEBASTIÁN FANDIÑO², GERARDO GIGENA¹, RODRIGO BLANCO¹, JORGE SZARFER¹, ALEJANDRO GARCÍA ESCUDERO¹, MIGUEL A. RICCITELLI^{MTSAC, 1}, LUIS VIDAL^{†, 1}

Recibido: 09/05/2008

Aceptado: 14/01/2009

Dirección para separatas:

Dr. Ricardo A. Sarmiento
División Cardiología
Hospital General de Agudos
"Dr. Cosme Argerich"
Av. Almirante Brown 240
(C1155ADP) Buenos Aires,
Argentina
e-mail: rsarmiento@intramed.net

RESUMEN

Introducción

Estudios clínicos y anatomopatológicos sugieren que los procesos inflamatorios tienen un papel importante en la inestabilidad de la placa aterosclerótica, dado que en pacientes con síndromes coronarios agudos se observan infiltrados inflamatorios difusos en las arterias coronarias.

Objetivos

Evaluar y localizar la distribución de placas vulnerables e infiltrados inflamatorios en pacientes fallecidos por infarto agudo de miocardio.

Material y métodos

Mediante microscopía óptica se estudiaron las arterias coronarias de 58 pacientes fallecidos por infarto de miocardio. En las arterias coronarias relacionadas con el infarto y en las no relacionadas se registraron las siguientes variables: presencia de trombo, rotura de placa, hemorragia intraplaca y presencia de infiltrado inflamatorio.

Resultados

Al analizar las diferencias existentes entre las arterias responsables del infarto y en las no responsables se encontraron diferencias significativas con respecto a la presencia de trombo (69% versus 38%; $p < 0,008$) y de hemorragia intraplaca (69% versus 50%; $p < 0,03$). No se encontró una diferencia significativa entre la arteria responsable y la no responsable al evaluar la presencia de infiltrado inflamatorio en las placas ateroscleróticas (77% versus 71%; $p = ns$).

Conclusión

En el infarto agudo de miocardio se comprobó la presencia de actividad inflamatoria que afectaba a más de un vaso, con compromiso de otras arterias además de la responsable del infarto. Se detectó también accidente agudo de placa en más de una arteria coronaria.

REV ARGENT CARDIOL 2009;77:81-87.

Palabras clave > Infarto del miocardio - Inflamación - Trombosis - Aterosclerosis

Abreviaturas > **IAM** Infarto agudo de miocardio

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, el infarto agudo de miocardio (IAM) se ha asociado con la inestabilización de una placa aterosclerótica vulnerable, la cual se encuentra representada en los estudios angiográficos coronarios por una lesión única. (1) Sin embargo, el conocimiento actual de los acontecimientos que determinan el desarrollo de la aterosclerosis coronaria ha llevado a aceptar que en su patogenia participan la disfunción endotelial y mecanismos inflamatorios celulares y humorales. Es tal la importancia de estos últimos que

en los síndromes coronarios agudos se ha observado que la inestabilidad coronaria no sería sólo local, sino también multifocal. (2) El resultado de esto es la coexistencia de numerosas placas inestables con su endotelio disgregado, de las cuales una podría progresar a la oclusión total de la luz vascular y convertirse en la lesión responsable del infarto. (3-6) Mauriello y colaboradores, en un estudio anatomopatológico en pacientes con síndromes coronarios agudos, encontraron que el infiltrado inflamatorio se puede presentar en más de un vaso coronario. (7) Con la hipótesis de que en el IAM se observan lesiones inestables multi-

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ División Cardiología. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". Ciudad Autónoma de Buenos Aires

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". Ciudad Autónoma de Buenos Aires

focales, realizamos un estudio anatomopatológico en todo el árbol arterial coronario de pacientes fallecidos por IAM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

La población en estudio estuvo compuesta por 58 pacientes fallecidos por IAM en el período comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2005, a los que se les realizó un estudio anatomopatológico del corazón. Se definió infarto de acuerdo con los criterios clásicos de diagnóstico (angor prolongado, elevación de creatinfosfocinasa al doble del valor normal y desarrollo de nuevas ondas Q evolutivas en al menos dos derivaciones contiguas en el electrocardiograma –dos de tres criterios–). (8) Todos los pacientes incluidos fallecieron dentro de los 5 días del comienzo de los síntomas que motivaron su internación y las autopsias se realizaron hasta 6 horas luego del óbito. Se excluyeron del estudio pacientes portadores de patologías neoplásicas, autoinmunes y aquellos que hubieran cursado algún proceso infeccioso en los 90 días previos a la defunción.

Metodología del estudio anatomopatológico

Se disecaron cuidadosamente las arterias coronarias y luego, cuando fue necesario, se descalcificaron. Se incluyeron en parafina. Se cortaron transversalmente cada 2 milímetros a lo largo del árbol arterial y se procesaron con hematoxilina y eosina; posteriormente se evaluaron mediante microscopía óptica (Figura 1 A, B y C). Se realizaron cortes con micrótopo y las secciones arteriales. Se estudiaron la arteria relacionada con el infarto y las no relacionadas en todos los pacientes.

La arteria responsable del IAM se determinó según los hallazgos electrocardiográficos y el área de infarto anatomopatológico.

En la evaluación histológica se registraron las siguientes variables: 1) presencia de trombo, 2) rotura de placa, 3) hemorragia intraplaca y 4) presencia de infiltrado inflamatorio (Figura 2 A-J).

Estas alteraciones se definieron de la siguiente manera: (9)

1. Trombo: presencia dentro de la luz arterial de una masa constituida por elementos formes de la sangre y tractos de fibrina. Dicha masa se halla adherida al endotelio, especialmente en la zona de efracción de éste. El trombo puede ser mural (suboclusivo) u oclusivo.
2. Rotura de placa: disrupción del casquete de una placa ateromatosa; trombos luminales se comunican con el núcleo necrótico subyacente.
3. Hemorragia intraplaca: inundación de un núcleo ateromatoso por sangre con depósitos de fibrina dentro de él.
4. Infiltrado inflamatorio: presencia de elementos linfomonocitarios en el subendotelio. Se consideró inestabilidad de grado leve cuando el número de linfocitos fue de 5 a 10 por campo de alto poder ($40\times$ - 400 aumentos de microscopía óptica), moderada cuando fue de 10 a 20 y grave cuando fue superior a 20.

Análisis estadístico

Los datos se incorporaron a una base de datos en Excel® y se analizaron mediante el Statistix 7. Todas las variables cualitativas se expresaron como números y porcentajes. Se analizaron por medio de la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Las variables cuantitativas se analizaron con las pruebas de Wilcoxon y Kruskal-Wallis ya que presentaban distribución no gaussiana. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

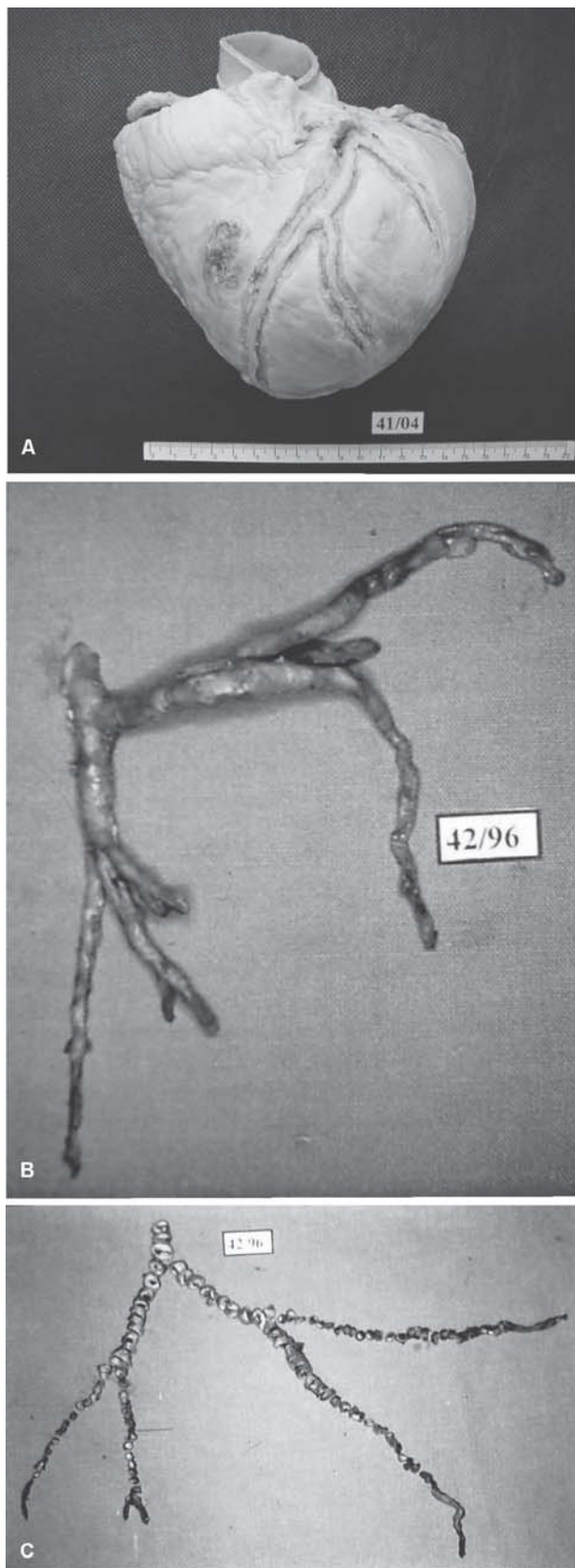


Fig. 1. A. Vista macroscópica del corazón. B. Disección de las arterias coronarias. C. Coronarias cortadas transversalmente cada 2 milímetros a lo largo del árbol arterial.

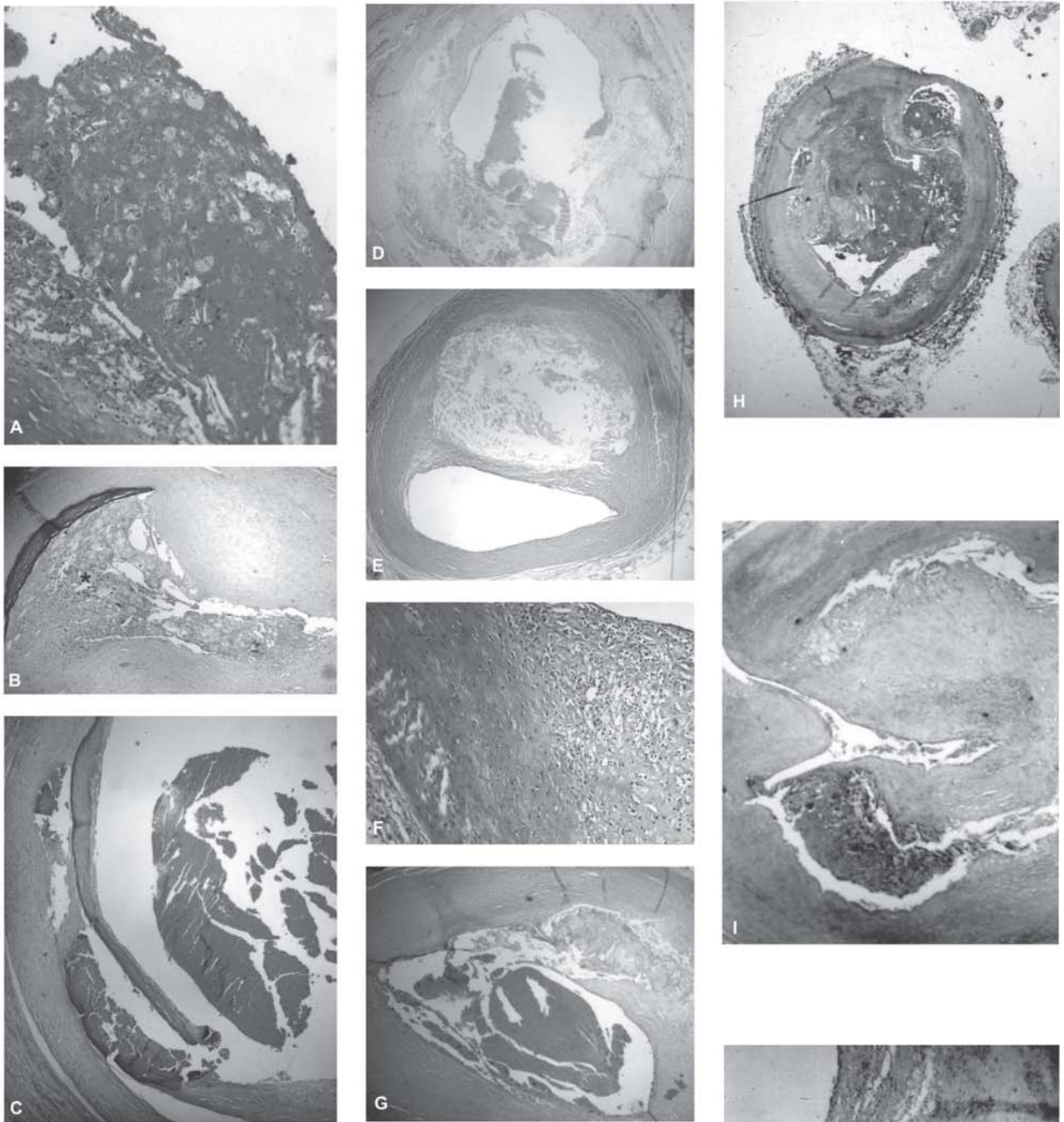


Fig. 2. **A.** Placa ateromatosa inestable con trombo adherido que incluye elementos de la placa (lipófagos y cristales de colesterol). **B.** Placa ateromatosa fibrosa y calcificada con trombo reciente en la luz que incluye lipófagos y cristales de colesterol. Se observa área (asterisco) que corresponde a rotura de una placa ateromatosa complicada con hemorragia intraplaca que se halla en vías de organización. **C.** Placa subendotelial con rotura y formación de trombo desarrollada sobre placa fibrosa calcificada. **D.** Placa subendotelial con poca protección fibrosa, complicada con hemorragia intraplaca y rotura con formación de trombo. **E.** Placa blanda con gran núcleo ateromatoso y moderada protección fibrosa. **F.** Placa ateromatosa inestable con lipófagos y pronunciado infiltrado inflamatorio con predominio linfocitario (gran aumento). **G.** Placa ateromatosa de tipo mixto con núcleo ateromatoso subendotelial con poca protección fibrosa (inestabilidad), complicada con hemorragia intraplaca y rotura. **H.** Placa con gran núcleo ateromatoso, complicado con hemorragia intraplaca. **I.** Placa ateromatosa subendotelial complicada con hemorragia intraplaca, con escasa protección fibrosa, en placa ateromatosa con predominio fibroso. **J.** Inestabilidad de placa: abundante cantidad de macrófagos con citoplasma claro por acumulación lipídica y numerosos elementos inflamatorios con predominio linfocitario a nivel endotelial.

RESULTADOS

Las características demográficas de la población se describen en la Tabla 1.

Se observó la presencia de trombo en 40 de las 58 arterias responsables del IAM (69%) y en 22 (38%) de las arterias no responsables; $p < 0,008$. La presencia de hemorragia intraplaca se halló en 40 (69%) de las arterias responsables del IAM y en 29 (50%) de las no responsables; $p < 0,03$. Con respecto a la presencia de infiltrado inflamatorio en las placas ateroscleróticas, se encontró en 45 (77%) arterias responsables y en 41 (71%) casos en la arteria no responsable del IAM, diferencia ésta que fue no significativa ($p = ns$) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo muestran la presencia de trombo y de hemorragia dentro de la placa de ateroma no sólo en la arteria responsable del IAM, sino también en la no responsable, aunque como era de esperar se observó con más frecuencia en la arteria responsable del IAM, con una diferencia significativa ($p < 0,008$; $p < 0,03$, respectivamente). En nuestro estudio hemos observado que el infiltrado inflamatorio se localizó en un alto porcentaje tanto en la arteria responsable del IAM como en la no responsable, sin que se hallaran diferencias estadísticamente significativas en el análisis. En principio, los resultados de este trabajo son coincidentes con diversos estudios que demostraron la existencia de múltiples placas inestables y trombos en las arterias coronarias de pacientes que fallecieron en el transcurso y a consecuencia de un IAM, aunque este hecho no fue analizado en forma minuciosa hasta hace poco tiempo. (10-12)

Tabla 1. Características demográficas

Edad (años), mediana (Q1, Q3)	63,5 (56,70)
Sexo masculino, n (%)	46 (79,3%)
Tabaquismo, n (%)	39 (67,2%)
Dislipidemia, n (%)	29 (50%)
Diabetes, n (%)	7 (12%)
Hipertensión, n (%)	31 (53,4%)

Tabla 2. Hallazgos en las arterias responsables y no responsables del IAM

	Arteria responsable n (%)	Arterias no responsables n (%)	p
Presencia de trombo	40 (69)	22 (38)	0,008
Hemorragia intraplaca	40 (69)	29 (50)	0,03
Infiltrado inflamatorio	45 (77)	41 (71)	ns

En uno de esos trabajos, Davies y colaboradores (10) evaluaron mediante estudio anatomopatológico las arterias coronarias de 74 pacientes que habían muerto por IAM. En ese grupo de pacientes identificaron 115 accidentes de placa, hallazgo que arroja una media de 1,55 accidentes de placa por paciente. En coincidencia con estos resultados, Falk (11) documentó 103 roturas de placas diferentes en 44 casos. En un detallado estudio de necropsias, Frink (12) documentó la existencia de múltiples accidentes de placa y de trombos en 83 pacientes que murieron de IAM. Encontró múltiples placas ulceradas en el 71% de los pacientes y 4 o más lesiones vulnerables en el 20% de los casos.

Teniendo en cuenta estas observaciones, recientemente se realizaron distintos trabajos anatomopatológicos que se centraron en la hipótesis de inestabilidad de múltiples placas. Mauriello y colaboradores, (7) en un estudio en el que compararon la anatomía coronaria de pacientes fallecidos por IAM ($n = 16$) con pacientes con diagnóstico de angina crónica estable ($n = 5$) y con sujetos no coronarios considerados como controles ($n = 9$), observaron en el grupo con IAM $6,8 \pm 0,5$ segmentos vulnerables en cada paciente con esta patología y sólo $0,8 \pm 0,3$ y $1,4 \pm 0,3$ en los pacientes con angina estable y en los controles, respectivamente. En el grupo con IAM, independientemente del tipo de placa documentada, hubo una proporción mayor de infiltrados inflamatorios en comparación con los pacientes con angina crónica estable y con el grupo control ($121,6 \pm 12,4$ células por mm^2 ; $37,3 \pm 11,9$ células por mm^2 ; $26,6 \pm 6,8$ células por mm^2 , respectivamente), diferencia que fue estadísticamente significativa. (7) Un hallazgo relevante fue que en los enfermos con IAM el proceso inflamatorio no sólo se ubicó en las placas vulnerables, sino también en las consideradas estables. Estos resultados expresan una actividad inflamatoria tres a cuatro veces mayor, tanto en la arteria responsable del infarto como en áreas estables en los sujetos que mueren por IAM, al compararlos con los pacientes con angina crónica estable y con los individuos controles. Por lo tanto, en este trabajo se llegó a la conclusión de que el IAM fatal se caracteriza por una inestabilidad inflamatoria de naturaleza difusa, cuyos aspectos patológicos no se observaron en el resto de la población analizada. (7) Estas conclusiones son coincidentes con nuestros hallazgos.

En otro trabajo anatomopatológico llevado a cabo por Spagnoli y colaboradores se analizaron las arterias coronarias de 62 pacientes que murieron por IAM y se hallaron infiltrados de células inflamatorias en el sitio de la rotura del ateroma responsable del IAM. (13) Este hallazgo fue independiente del aspecto morfológico de la placa, lo que sugiere que la inflamación tiene un papel relevante. (13)

En la misma línea de investigación y con el objetivo de probar la hipótesis de que el proceso celular inflamatorio es de naturaleza multifocal, este mismo

grupo de trabajo realizó un estudio para identificar a los componentes celulares de las arterias epicárdicas en 16 pacientes fallecidos por IAM, los cuales se compararon con sujetos control. Se evidenció compromiso inflamatorio difuso en el contexto del IAM, con presencia de linfocitos T activados, que afectaba tanto a los vasos responsables como al 69% de los vasos no responsables. (14) Este último hallazgo no se observó en los sujetos control. También se encontró un número mayor de células T en las arterias asociadas con el evento que se encontraban ocluidas, al compararlas con los vasos que estaban permeables. Estas observaciones demuestran la alta prevalencia de células inflamatorias en el proceso isquémico coronario y confirman la evidencia acumulada durante los últimos años de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria. A su vez, nos enseñan que el individuo con IAM tiene un patrón de inflamación propio, caracterizado por un incremento significativo de los linfocitos T. (14)

En coincidencia con estos hallazgos, no sólo se ha documentado un incremento transitorio y significativo de linfocitos T en la sangre periférica de pacientes con angina inestable, sino que se ha podido demostrar que el proceso inflamatorio no es exclusivo de las arterias epicárdicas, sino también de los pequeños vasos intramurales. (15-17) Tomando este conjunto de hechos y los consignados por otros autores, se sugiere que en el escenario del IAM existe una activación importante de los linfocitos T, que junto con la liberación de interferón gamma y con la acción de otras citocinas dan origen a la activación difusa de varios tipos de grupos celulares, que incluyen células de músculo liso, monocitos y macrófagos en los diversos ramos de las arterias coronarias epicárdicas. (15, 18-20) Este sustrato inflamatorio puede llevar a la pérdida de la estabilidad de diversas placas coronarias en diferentes puntos del árbol arterial epicárdico, que de acuerdo con sus diferentes características particulares de anatomía y flujo sanguíneo local podrán desencadenar o no un proceso trombótico asociado. (21, 22)

También se han utilizado otros métodos diagnósticos para evaluar la presencia de inestabilidad de numerosas lesiones coronarias. Goldstein y colaboradores, (3) mediante angiografía coronaria en la fase aguda del IAM, demostraron que hay un grupo de pacientes que puede tener inestabilidad de numerosos ateromas. En sus estudios evidenciaron múltiples placas complejas en el 40% de los enfermos, definidas por al menos dos de los siguientes cuatro criterios: flujo lento, ulceraciones, superficie irregular y defectos de relleno. Los afectados se caracterizaron por tener una evolución clínica desfavorable a corto y a mediano plazos, con requerimiento de revascularización en varias oportunidades, no sólo sobre la arteria responsable del evento, sino también en los otros lechos donde se habían identificado placas ateromatosas complejas. Del mismo modo, poseían mayor deterioro de la función ventricular izquierda al

compararlos con los que tenían sólo una placa compleja demostrada en los estudios angiográficos coronarios. Por lo tanto, la presencia de múltiples lesiones complejas en este estudio resultó un marcador predictivo independiente de eventos clínicos cardiovasculares durante el año que siguió al IAM. (3)

Bemis y colaboradores observaron ya en 1973 que el 52% de los pacientes que habían experimentado un IAM, estudiados mediante cinecoronariografía, presentaron progresión de sus lesiones coronarias en un intervalo de 23,8 meses. (23) Años más tarde, Kramer y colaboradores demostraron este mismo fenómeno en el 65% de los enfermos que habían sufrido un IAM. (24)

Guazzi y colaboradores presentaron evidencia de una actividad multifocal en enfermos con patología coronaria. (25) Estos autores, por medio de cinecoronariografía, compararon la evolución de las lesiones coronarias en 44 sujetos con IAM y sin éste. Observaron que el número de lesiones que progresa hacia el accidente es superior en los que han sufrido un IAM. Acorde con los resultados de este trabajo, el 49% de las lesiones no culpables del IAM estarían inestables en el período posinfarto, en el 38% se evidencia progresión con un aspecto angiográfico morfológico de características "complejas" y el 11% demuestra regresión y pérdida de su complejidad. (25) Si bien los valores hallados por estos autores son interesantes, hay aspectos que deberían considerarse cuando el método utilizado con intención de identificar las lesiones es la angiografía coronaria, ya que esta técnica es insuficiente para la evaluación de un proceso sumamente dinámico como es el ateroesclerótico y para detectar lesiones que sufren remodelación positiva. En consecuencia, al día de hoy, la cinecoronariografía no ha logrado precisar con exactitud la verdadera incidencia de las lesiones ateromatosas que se encuentran en proceso de actividad.

Con el objetivo de evaluar la existencia de inestabilidad de múltiples lesiones a lo largo del árbol coronario también se ha utilizado el ultrasonido intravascular. La asociación de este método con el estudio histopatológico confirmó que la remodelación excéntrica se relaciona con placas de alto riesgo y síndromes coronarios agudos, mientras que la remodelación concéntrica se asocia con placas fibrosas y angina estable. (26) Rioufol y colaboradores estudiaron mediante ultrasonido intracoronario los tres vasos epicárdicos de 24 pacientes que habían sido internados por síndrome coronario agudo con elevación de la troponina T. (27) Observaron la presencia de 50 accidentes de placa, es decir, una media de 2,08 accidentes de placa por paciente. Al menos una rotura de placa fue hallada en otro sitio distinto al de la lesión responsable en 19 pacientes (79% de los casos). Estas lesiones se encontraban en una arteria distinta de la culpable en el 70,8% de los casos, mientras que existían otros dos vasos comprometidos en el 12,5% de los 24 pacientes. Esta información coincide con la publicada por Tanaka, quien mediante la utilización de ul-

trasonido intravascular investigó la existencia de accidentes de placa en vasos alejados del responsable del síndrome coronario agudo. (28) Así, con esta técnica diagnóstica, se logró demostrar que el 24% de los enfermos tenían más de una placa rota. A su vez se evidenció que los pacientes con múltiples accidentes de placa poseían un número mayor de factores de riesgo y presentaban peor pronóstico. (28) Si bien las observaciones iniciales efectuadas con el ultrasonido intravascular mostraron una prevalencia cercana al 79% en los sujetos con múltiples placas rotas, estudios posteriores demostraron que este método diagnóstico las reconoce en el 25-30% de las ocasiones en el escenario de los síndromes coronarios agudos. (29, 30)

En los últimos años, numerosos estudios han encontrado una fuerte correlación entre el compromiso inflamatorio y la producción de calor de las placas evaluadas mediante termografía por catéter. Éste es un método que se utiliza en la evaluación funcional de las placas ateroscleróticas con el objetivo de determinar el estado inflamatorio subyacente a ellas. (31-33) En los trabajos realizados en el contexto de síndromes coronarios agudos se observó que las placas de estos pacientes tienen una temperatura más elevada que los que presentan angina crónica estable. Otras investigaciones encontraron más de dos "placas calientes" en los pacientes con síndromes coronarios agudos. (32, 33) Una publicación reciente no sólo confirma estos hallazgos, sino que también evidencia que los pacientes que utilizaron estatinas presentaron una disminución de la temperatura de las placas. Estos resultados apoyan la hipótesis de un proceso inflamatorio generalizado en los síndromes coronarios agudos. (34)

Los datos de nuestro trabajo demuestran la presencia de placas vulnerables no sólo en la arteria responsable del infarto, sino también en otros vasos coronarios. El infiltrado inflamatorio se observó en forma generalizada, lo que lleva a suponer, como en los trabajos mencionados, que la inflamación tiene un papel importante en la patogenia del síndrome isquémico agudo.

La limitación de nuestro estudio es que no se evaluó un grupo comparativo de pacientes fallecidos por otras patologías. Además, no se utilizaron técnicas inmunohistoquímicas para diferenciar linfocitos T. Sin embargo, la técnica de hematoxilina-eosina permitió constatar la presencia de linfocitos en un número elevado en las placas estudiadas.

CONCLUSIÓN

En el infarto agudo de miocardio comprobamos la presencia de actividad inflamatoria que afectaba a más de un vaso, con compromiso de otras arterias además de la responsable. Observamos también accidente agudo de placa en más de una arteria coronaria.

SUMMARY

Inflammatory Activity in Multiple Atherosclerotic Plaques of Patients Dying of Acute Myocardial Infarction

Background

Data from clinical and histopathologic studies suggest that inflammation plays a key role in instability of atherosclerotic plaque as patients with acute coronary syndromes present diffuse inflammatory infiltrates in the coronary arteries.

Objectives

To assess and locate the distribution of vulnerable plaques and inflammatory infiltrates in patients who died of acute myocardial infarction.

Material and Methods

We examined the coronary arteries from 58 patients who died of myocardial infarction using light microscopy. The following variables were evaluated in culprit and non-culprit coronary arteries: presence of thrombus, plaque rupture, intraplaque hemorrhage and inflammatory infiltrate.

Results

The presence of thrombus and intraplaque hemorrhage was significantly greater in culprit coronary arteries compared to non-culprit vessels (69% versus 38%; $p < 0.008$, and 69% versus 50%; $p < 0.03$, respectively). There were no significant differences in the presence of inflammatory infiltrates in atherosclerotic plaques from culprit and non-culprit coronary arteries (77% versus 71%; $p = ns$).

Conclusion

Inflammatory activity was demonstrated in acute myocardial infarction affecting not only the infarct-related artery but also other coronary vessels. Plaque accident was also present in more than one coronary artery.

Key words > Myocardial Infarction - Inflammation - Thrombosis - Atherosclerosis

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *J Engl J Med* 1992;326:242-50.
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-8.
3. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915-22.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
5. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
6. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
7. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Palmieri G, Bonanno E, Anemona L, et al. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1585-93.

8. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979;59:607-9.
9. 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;20:1262-75.
10. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-40.
11. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983; 50:127-34.
12. Frink R. Chronic ulcerated plaques: New insights into the pathogenesis of acute coronary disease. *J Invas Cardiol* 1994;6: 173-85.
13. Spagnoli L, Bonanno E, Mauriello A, Palmieri G, Partenzi A, Sangiorgi G, et al. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1579-88.
14. Abbate A, Bonanno E, Mauriello A, Bussani R, Biondi-Zoccai G, Liuzzo G, et al. Widespread Myocardial Inflammation and Infarct-Related Artery Patency. *Circulation* 2004;110:46-50.
15. Spagnoli L, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med* 2007;48:1800-15.
16. Neri Serneri G, Prisco D, Martini F, Gori AM, Brunelli T, Poggesi L, et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997;95:1806-12.
17. Neri Serneri G, Boddi M, Modesti P, Cecioni I, Coppo M, Papa ML, et al. Immunomediated and ischemia-independent inflammation of coronary microvessels in unstable angina. *Circ Res* 2003; 92:1359-66.
18. Hansson G, Holm J, Jonasson L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1989;135:169-75.
19. Crea F, Biasucci L, Buffon A, Liuzzo G, Monaco C, Caligiuri G, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80:10E-16E.
20. Liuzzo G, Goronzy J, Yang H, Kopecky S, Holmes DR, Frye R, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:2883-8.
21. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-5.
22. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-6.
23. Bemis C, Gorlin R, Kemp H, Herman MV. Progression of coronary artery disease: a clinical arteriographic study. *Circulation* 1973;47:455-64.
24. Kramer J, Matsuda Y, Mulligan J, Aronow M, Proudfit WL. Progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1981;63:519-26.
25. Guazzi M, Bussotti M, Grancini I, De Cesare N, Guazzi M, Pera IL, et al. Evidence of multifocal activity of coronary disease in patient with acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:1145-51.
26. Schoenhagen P, Ziada K, Kapadia SR, Crowe T, Nissen S, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598-603.
27. Rioufol G, Finet G, Ginon I, André-Fouët X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-8.
28. Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, et al. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1594-9.
29. Takano M, Mizuno K, Okamoto K, Yokoyama S, Ohba T, Sakai S. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:99-104.
30. Kotani J, Mintz G, Castagna M, Pinnow E, Berzinger CO, Bui AB, et al. Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2889-93.
31. Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996;347:1447-51.
32. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dernellis J, Economou E, Tsiamis E, Toutouzas K, et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:43-52.
33. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999;99:1965-71.
34. Toutouzas K, Drakopoulou M, Mitropoulos J. Elevated plaque temperature in non-culprit de novo atheromatous lesions of patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:301-6.