



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“Dr. Ignacio Chávez”

**ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
ECTÁSICA CORONARIA QUE DESARROLLAN SINDRÓMES
ISQUÉMICOS CORONARIOS AGUDOS**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

Presenta:

Dr. Carlos Alberto Robles Pérez

Director de Enseñanza:

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Asesor de Tesis:

Dr. Héctor González Pacheco

México D.F.

Julio 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Director de Enseñanza

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Asesor de Tesis:

Dr. Héctor González Pacheco

ÍNDICE

I.	Resumen.....	5
II.	Introducción.....	6
III.	Antecedentes	7
IV.	Planteamiento del problema y justificación.....	16
V.	Objetivos.....	19
VI.	Población estudiada.....	20
VII.	Criterios de inclusión y exclusión.....	20
VIII.	Tipo de estudio.....	21
IX.	Material y métodos.....	22
X.	Análisis estadístico.....	24
XI.	Resultados.....	25
XII.	Discusión.....	30
XIII.	Conclusiones.....	35
XIV.	Bibliografía.....	36

Agradecimientos

En primer lugar a Dios, por permitirme vivir lo que alguna vez soñé, y de su mano, preparamos lo que ha de venir.

A mis padres, porque en la lejanía, añoras más el hogar. A Elsa por permanecer ahí, en las buenas, en las malas y en las peores.

Un agradecimiento especial al Dr. José Fernando Guadalajara Boo, por haber creído en mi y porque le dio un significado diferente al “maestro” que yo conocía. Al Dr. Héctor González Pacheco, por el tiempo, la paciencia y porque sin ser “maestro”, me enseñó un cuanto mas que los otros “maestros” del Instituto.

A mis compañeros, porque aun en el silencio ajeno se aprende.

Dedicatoria

A José... mi primer paciente... por el que en esto empecé y por el que en esto, acabé...

A María Elena, por ser motor y alegría en mi vida.

A Elsa, por enseñarme un significado diferente del amor.

P.D. ... en año mundialista, no me queda mas que decir: ... No era penal!

RESUMEN

Introducción: Los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA) en pacientes con enfermedad ectásica coronaria (EEC) no se explican por mecanismos convencionales. Es importante definir si el estado inflamatorio está involucrado en el desarrollo de SICA en dichos pacientes. El objetivo del estudio es conocer el estado inflamatorio en los pacientes con EEC, atendidos en el INC por un SICA.

Materiales y Métodos: se incluyeron pacientes con SICA a quienes se les hubiera realizado coronariografía durante su estancia en la UCC. Se midieron leucocitos, albúmina sérica y proteína C reactiva (PCR), en una muestra de sangre venosa bajo una técnica rutinaria y por un equipo automatizado tras haber sido ingresados a la UCC.

Resultados: se identificaron 5310 pacientes atendidos entre septiembre 2005 y julio 2014, de los cuales 43 (0.80%) pacientes tuvieron EEC pura, 326 (6.13) tenían EEC+lesiones obstructivas coronarias (LOC) y 4941 (93%) pacientes sin EEC. La media de la cuenta leucocitaria para pacientes con EEC pura fue de $9,400 \pm 7,000$ vs $9,750 \pm 7,800$ en el grupo de EEC + LOC vs $9,600 \pm 7,700$ en el grupo sin EEC ($p= 0.211$). En lo que respecta a la albúmina, 4.1 ± 3.7 fue la media en el grupo con EEC pura vs 3.8 ± 3.6 en el grupo de EEC + LOC vs 3.80 ± 3.5 en el grupo sin EEC ($p=0.005$). En lo que respecta a la proteína C reactiva, el grupo con EEC pura mostró una mediana de 11.4 ± 4.62 vs 15.0 ± 6.37 en el grupo de EEC + LOC vs 13.3 ± 5.86 en el grupo sin EEC ($p=0.364$).

Conclusiones: la EEC se observó en un 7% de los pacientes con SICA que ingresan a la UCC del INC. No existieron diferencias significativas en el estado inflamatorio, sin embargo existe una tendencia a que los pacientes con SICA en los que se evidencian EEC + LOC tuviesen mayor estado inflamatorio, lo que podría ser explicado por la ruptura de la placa aterosclerosa.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Ectásica Coronaria (EEC) es una dilatación inadecuada de las arterias coronarias, su causa aun no esta bien establecida, pero se ha relacionado intensamente como aterosclerosis (1,2), inclusive ya desde 1978, se estableció como una manifestación no oclusiva de la aterosclerosis (3), sin embargo, a mas de 30 años de esta publicación, aun no esta bien establecido el mecanismo exacto por el que se desarrolla isquemia miocárdica en los pacientes que cursan con EEC(4).

Las manifestaciones clínicas de la EEC son múltiples y muy variadas, desde la enfermedad subclínica, hasta cuadros de angina crónica estable e inestable, inclusive es causa de muerte súbita (5).

El diagnostico se establece a través de angiografía coronaria y/o angiotomografía de arterias coronarias, muchas veces de manera incidental, pero hasta en 70% coexiste con lesiones obstructivas del árbol coronario, como muestra de la intensa relación con aterosclerosis (5, 6).

El significado clínico es aun incierto, pero claro esta, que al formar parte del amplio espectro de patologías que condicionan isquemia miocárdica, se convierte en un problema de salud publica y a pesar de las múltiples teorías que tratan de explicar el mecanismo por el que desarrollan isquemia estos pacientes, aun hay pocos estudios que lo demuestren, es por ello que decidimos valorar el estado inflamatorio en los eventos de isquemia miocárdica aguda en pacientes con EEC, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INC).

ANTECEDENTES

La enfermedad ectásica coronaria (EEC) se define como una dilatación inapropiada de las arterias coronarias, el diagnóstico se puede realizar a través de una coronariografía y/o tomografía de arterias coronarias, en donde deberemos demostrar una dilatación que excede el diámetro 1.5 veces, en comparación con un segmento adyacente de características normales (1, 2, 3). Su prevalencia no está bien definida, oscila entre el 0.3 y hasta el 10% según la serie revisada (3, 4, 5, 6, 7) pero esta podría estar en relación al grupo etéreo seleccionado y a las comorbilidades de los pacientes estudiados, ya que esta asociada a muchas otras enfermedades entre las que destacan: vasculitis, cardiopatías congénitas, enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes (8, 9), pero la aterosclerosis es por mucho a la que más se asocia esta entidad, inclusive la enfermedad ectásica coronaria se ha considerado como una manifestación no oclusiva de la aterosclerosis (3, 9, 10, 11), situación que reviste importancia, ya que el principal mecanismo por el que se desarrolla un síndrome isquémico coronario agudo (SICA) es la ruptura de una placa aterosclerosa con la subsecuente formación de trombo y oclusión de la luz arterial (12); sin embargo, este mecanismo se presenta con poca frecuencia en los pacientes con EEC (13).

CLASIFICACIÓN

Fue en 1761 cuando Morgagni describió el primer caso de “aneurismas en arterias coronarias”(14). En 1812, Bourgon identificó en un estudio postmortem ectasia de la arteria coronaria derecha, en un paciente que sufrió muerte súbita (15), sin embargo fue hasta 1966 cuando Bjork introdujo el término “ectasia” definiéndolo como una dilatación difusa y diferenciándolo de aneurisma, al cual definió como dilatación focal (16). En 1976, al publicar la primera serie de casos, Markis J., et al, propuso una clasificación, que aun esta vigente, dividiéndolas en los siguientes grupos (17):

- I. Ectasia difusa de 2 ó 3 vasos.
- II. Ectasia difusa en un vaso y localizada en otro.
- III. Ectasia difusa en un solo vaso.
- IV. Ectasia focal de un solo vaso.

ETIOLOGIA

Debemos recordar que la EEC se asocia a enfermedades sistémicas, algunas congénitas y algunas otras adquiridas, sin embargo todas ellas se caracterizan por ser enfermedades inflamatorias, comentaremos brevemente algunas de estas:

- Aterosclerosis: es por mucho la entidad con la que mas se asocia a la EEC, sin embargo, una causa-efecto directa, aun no podido establecerse (3,11).
- Enfermedad de Kawasaki: es una de las causas mas comunes de cardiopatía en niños, entre el 15 y 25% de los cuales tienen EEC (1).
- Arteritis de Takayasu: es un síndrome que cursa con panarteritis crónica. El involucro coronario es poco frecuente, sin embargo, cuando este existe, se presentan lesiones en los segmentos proximales de las arterias coronarias (1).
- Cardiopatías Congénitas: la presencia de cualquiera de las siguientes, se asocia a la presencia de EEC: Aorta bivalva, Dilatación de la raíz aórtica, Estenosis Pulmonar, Defectos del tabique interventricular y/o interatrial, aneurismas aórticos (1,2).
- Otras causas: síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad poliquística renal, sífilis terciaria, síndrome de Marfán, consumidores de cocaína y exposición a herbicidas (antagonistas de acetilcolinesterasa) (9).
- Iatrogénica: tras intervenciones coronarias como angioplastia con balón, implantación de stents o aterectomía coronaria (17).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la EEC no esta bien definida y podría ser variable, según la población estudiada. El registro Coronary Artery Surgery Study (CASS) que incluyó a 20,087 pacientes, reportó una prevalencia de 4.9% (7). Algunos otros estudios, con menor numero de pacientes han reportado prevalencia que van desde 0.3 hasta 5.3%; pero debemos tener presente que estas cifras no representan la prevalencia exacta de la EEC en la población general, si no de una población seleccionada y/o referida a una angiografía coronaria por un problema subyacente, así mismo, el diagnostico de EEC es operador dependiente, lo que significa que puede existir variabilidad interobservador, y esto explica las cifras tan variables de frecuencia en cada estudio (17).

Existe un predominio de la enfermedad en el genero masculino con una proporción casi 3:1 (1). La arteria coronaria derecha se afecta mas frecuentemente, pero la arteria descendente anterior se acompaña mas frecuentemente de lesiones obstructivas (1, 4).

MECANISMO DE LA ENFERMEDAD

Los mecanismos precisos por los que se desarrolla la dilatación anormal de las arterias coronarias no se conoce con exactitud, sin embargo, dado que existen similitudes histopatológicas entre las arterias ectásicas y las arterias con lesiones ateroscleroticas se han relacionado íntimamente (3 34). Las arterias coronarias ectásicas muestran en cortes histopatológicos una importante disrupción de la colágena contenida en la capa media, así como de las fibras de elastina, atribuyendo estos cambios a la degradación enzimática como el evento inicial en el desarrollo de la EEC, así mismo la severidad de estos cambios correlaciona con el diámetro de arterias enfermas. Las tinciones de los cortes histopatológicos muestran monocitos y linfocitos infiltrados en la tunica media y adventicia, depósitos de lípidos con células espumosas, así como neovascularización y hemorragia intramural de la capa media, con un endotelio vascular integro (18, 21).

A la fecha, se han publicado diversas hipótesis tratando de explicar el desarrollo de la ectasia coronaria, pero todas ellas parten del remodelado vascular desencadenado por aterosclerosis, el cual, Glagov S. Et al (19), describió y clasificó en 3 tipos: 1. *Remodelado constrictivo* por contracción de las fibras elásticas externas, condicionando disminución de la luz arterial; 2. *Remodelado expansivo compensatorio*, en el que las fibras elásticas externas se estiran, preservando el diámetro luminal de la arteria; y 3. *Remodelado expansivo excesivo*, en el que la membrana elástica externa se estira de manera excesiva con lo que se incrementa la luz arterial (19, 20); es así, como la EEC se considera como una forma exagerada de remodelado expansivo excesivo, en donde la degradación de la matriz extracelular de la capa media es el factor crucial (18, 19).

La expresión excesiva de metaloproteinasas de matriz (MMP) en el lecho vascular ha sido relacionado con la presencia del remodelado expansivo excesivo (21), inclusive la expresión del gen que codifica la metaloproteinasa de matriz 3 (MMP-3) ha sido reportado como un factor independiente para la formación de aneurismas coronarios (22). Otras enzimas proteolíticas como la catepsina K, catepsina L, catepsina S, plasmina, elastasa de neutrófilos, también se han involucrado en la degradación de la matriz al disolver proteoglicanos, laminina, fibronectina y colágeno tipo III, IV, V y IX, que a su vez condicionara migración de linfocitos y monocitos, lo que perpetuara un estado pro-inflamatorio, alterando la integridad de la pared vascular y promoviendo la transformación ectásica de la pared vascular (18, 20).

El óxido nítrico (ON), genera metabolitos que podrían predisponer a la ectasia, esto ha sido demostrado en modelos animales y se cree que es el mecanismo por el cual, la exposición ambiental a plaguicidas ocasiona EEC al condicionar estimulación prolongada sobre la sintetasa inducible de óxido nítrico (23).

La activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona al favorecer el proceso de aterosclerosis induciendo disfunción endotelial, expresión de mediadores de inflamación, ocasionar estrés oxidativo así como

proliferación celular. Niveles elevados de Angiotensina II facilitan la degradación de la capa media a través de la interleucina 6 (IL-6) (18, 25).

Muchas otras sustancias o sistemas se han visto involucrados, tal es el caso de la homocisteína al facilitar la degradación de la capa media activando MMP; la insulina, al estimular el remodelado coronario y al perpetuar la proliferación vascular e interferir con la producción de matriz; leucotrienos, ya que en modelos animales una expresión incrementada del gen que codifica para la 5-lipooxigenasa se ha asociado a mayor liberación de MMP por los macrófagos; lipoproteínas, ya que estas se fijan a la elastina y los proteoglucanos expuestos una vez que el endotelio vascular se ha lesionado, posteriormente al infiltrarse el tejido por macrófagos estos las oxidaran con la resultante formación de células espumosas.

Recientemente se han identificado 2 grupos de pacientes con EEC según las características angiográficas, aquellos con lesiones aterosclerosas u obstructivas, y con menor frecuencia pacientes sin lesiones aterosclerosas ni obstructivas, donde se demuestra alteración del flujo, y es que se ha descrito el fenómeno de flujo coronario lento en estos pacientes, definiéndolo como una lenta progresión del medio de contraste en ausencia de estenosis de vasos epicárdicos. Se ha identificado disminución de flujo coronario evaluado mediante flujo de reserva coronario así como una nula respuesta ante la prueba de estímulo hiperémico con papaverina (27,28). Algunos otros autores han descrito signos angiográficos de flujo coronario turbulento y estásis del medio de contraste por retraso en el lavado anterógrado (29). Otro grupo evidenció disminución de la velocidad de flujo coronario al medirlo a través de TIMI frame count method (TFC) a lo largo de todo el vaso epicardio (30). Dichas alteraciones en el flujo coronario ocasionan que el flujo de ser laminar se convierte en turbulento, lo que a su vez, podría condicionar mayor agregabilidad plaquetaria y por ende activar el sistema de coagulación, generando embolización distal.

La participación de un proceso inflamatorio tanto sistémico, como local se hace evidente, ya que moléculas de adhesión son clave en el desarrollo de la aterosclerosis y en la activación, adherencia y migración de células

inflamatorias. Niveles elevados de factor de crecimiento derivado del endotelio, moléculas de adhesión (VCAM, ICAM), selectina E han sido documentadas en pacientes con EEC. Sin lugar a dudas, la Proteína C Reactiva (PCR) tiene uno de los roles mas importantes, al depositarse en la intima de las arterias coronarias, ocasionará por una parte disfunción endotelial y por otra parte, facilitara la adhesión y migración de células inflamatorias, con la subsecuente acumulación de macrófagos cargados de lípidos, que, como sabemos es la lesión patognomónica en la aterosclerosis. La PCR ocasiona mayor síntesis y liberación de MMP, además de condicionar apoptosis en células de músculo liso de las árbol coronario (18, 24). Recientemente se le ha dado a la inflamación un papel importante en la patogénesis, ya que involucra una serie de reacciones inmunológicas, que de resultar exageradas condicionan daño vascular con liberación de mediadores vasoactivos, reclutamiento de células inflamatorias y de ser crónico, perpetúan este daño vascular con la expresión masiva de mediadores inflamatorios. El fenómeno inflamatorio se desencadena al activarse el endotelio vascular, que, a su vez incrementa la expresión de diferentes moléculas de adhesión (E-selectina, P-selectina, VCAM-1, ICAM-1), las cuales atraen macrófagos, que a su vez, liberan factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 y 6, esta ultima, es el principal estímulo para la producción hepática de PCR, de tal manera que ambos, tanto IL-6 como PCR son marcadores de inflamación, que se utilizan con frecuencia en la practica clínica para identificar actividad inflamatoria en pacientes reumatológicos.

DIAGNÓSTICO

El estándar de oro para el diagnostico de EEC es la angiografía coronaria, en donde se puede evaluar el diámetro vascular así como la extensión, la forma de la dilatación, así como la repercusión macroscópica del flujo coronario, sin dejar de evidenciar lesiones obstructivas a lo largo del árbol coronario. Este método, puede apoyarse del ultrasonido endovascular en la evaluación de la extensión de la enfermedad así como determinar y tipificar la presencia de lesiones obstructivas (2). Algunos hallazgos

angiográficos que con frecuencia se encuentran en pacientes con EEC son la presencia de flujo turbulento, flujo “en vaivén”, llenado anterógrado tardío del medio de contraste, fenómeno de ordeñamiento (milking phenomenon) así como estásis del medio de contraste.

Otros métodos de imagen que han mostrado utilidad en la actualidad, tal como la resonancia magnética cardíaca y la angiotomografía computada, sin embargo, aun dista mucho de poder obtener tanta información de estas técnicas de imagen como se hace ya con la angiografía coronaria.

PRESENTACIÓN CLINICA

La presentación clínica de la EEC es diversa, ya que va desde el estado subclínico y ser un hallazgo tras alguno de los estudios previamente comentados sin que el paciente haya manifestado síntoma cardíaco alguno.

Otro grupo de pacientes los síntomas pueden estar en relación con la causa de EEC, tal es el caso de los pacientes con enfermedades inflamatorias-reumáticas, esto es mas frecuente en pacientes jóvenes y sin factores de riesgo coronario convencionales.

Los pacientes con EEC sin lesiones obstructivas en el árbol coronario, pueden presentarse con cuadros típicos de angina, pueden desarrollar angina ante el esfuerzo físico o resultar positivos en una prueba de esfuerzo (31).

La EEC se presenta como síndrome isquémico coronario agudo en la gran mayoría de los pacientes en edad adulta (2). Importante mencionar, en los casos en los que se asocian a lesiones coronarias obstructivas, los síntomas dependen más comúnmente de la severidad de la estenosis (32) que de la longitud o la localización del segmento ectásico.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Al ocasionar isquemia o inclusive infarto de miocardio, es obvio que la EEC es una patología con un pronóstico sombrío y que puede condicionar complicaciones letales. Aun en pacientes sin estenosis significativa pero con EEC, a quienes se les realizó prueba de esfuerzo físico se desencadenó isquemia miocárdica (31). En el estudio CASS, que incluyó la serie más numerosa de pacientes con EEC, no se observó diferencia significativa en la mortalidad a 5 años (7). Lo que contrasta con lo publicado por Markis et al. quien en 1976 encontró una mortalidad de 15% a 7 años, la cual, era una mortalidad similar a la de pacientes tratados médicamente con enfermedad coronaria trivascular en esas fechas. (17,41,42).

La función cardíaca es dependiente entre otras cosas del mantenimiento del flujo coronario, de tal manera que la presencia de anomalía en la perfusión miocárdica condiciona un deterioro en la función contráctil y esto representa un mayor mortalidad. Algunas otras publicaciones le confieren la misma mortalidad a la EEC que a la enfermedad coronaria trivascular en el seguimiento a 10 años, sin embargo, es posible que este grupo de pacientes con EEC, también cursaran con enfermedad coronaria obstructiva (34).

TRATAMIENTO

El tratamiento actual de la EEC incluye desde luego manejo médico, en donde tienen cabida desde el ácido acetilsalicílico, hasta el clopidogrel como terapia antiagregante dual, pese a que no hay ensayos clínicos aleatorizados que muestren un beneficio del uso de anticoagulantes, su uso se ha generalizado entre el gremio cardiológico (34). Tras la relevancia que el estado inflamatorio juega en los síndromes isquémicos coronarios agudos, es casi obligada la medicación con estatinas en todo paciente con EEC (35). Dada la relativa frecuencia con la que se presentan trombos coronarios en segmentos ectásicos, el uso de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatide, abciximab) o la administración intracoronaria de fibrinolítico se

están usando cada vez mas (36). Otras medidas de tratamiento, se basan en la modificación del riesgo cardiovascular como medidas de prevención secundaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La cardiopatía isquémica continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez es la principal causa de hospitalización.

Si bien la enfermedad ectásica coronaria es una causa poco frecuente de síndromes isquémicos coronarios agudos, es relevante por su asociación con enfermedades sistémicas, con cardiopatías congénitas, con la presencia de aneurismas en aorta y arterias carótidas, e inclusive con eventos de muerte súbita. Por otra parte, pacientes con EEC, tienen tasas de mortalidad similares a las de los pacientes con enfermedad coronaria trivascular bajo tratamiento médico.

La estrecha relación entre enfermedad ectásica coronaria y aterosclerosis ha hecho suponer que la aterosclerosis ocasiona ectasia coronaria y a su vez eventos isquémicos; sin embargo, el desarrollo de isquemia miocárdica en pacientes con ectasia, no se explica por la presencia de lesiones obstructivas secundarias a ruptura o fisura de placas ateroscleróticas. En el caso de las arterias ectásicas, estas se dilatan inapropiadamente, por lo que la falta de suministro sanguíneo va más allá de una obstrucción mecánica y hasta el momento no se ha definido con claridad, que es lo que ocasiona isquemia en pacientes con EEC.

Hay pocos estudios, y con un número limitado de pacientes, que intentan explicar los mecanismos que desencadenan isquemia en este grupo de pacientes, por lo que se requieren respuestas sobre el proceso fisiopatológico que condiciona isquemia en los pacientes con enfermedad ectásica coronaria. Dado que los síndromes isquémicos coronarios agudos en pacientes con ectasia coronaria no se explican por mecanismos convencionales, sería importante definir si el estado inflamatorio está involucrado en el desarrollo de síndromes isquémicos coronarios agudos en dichos pacientes. La determinación de albúmina sérica, proteína C reactiva (PCR) y leucocitos como marcadores de inflamación nos permitirá explorar si

los marcadores de inflamación de los pacientes con ectasia coronaria muestran o no diferencias con los pacientes que desarrollan síndromes isquémicos coronarios agudos sin enfermedad ectásica coronaria.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿ Los pacientes que desarrollan SICA por EEC, poseen diferentes niveles en los marcadores de inflamación de los que desarrollan SICA sin EEC?

HIPÓTESIS

NULA: Los pacientes que desarrollan un SICA por EEC no tienen diferente estado inflamatorio al de los que desarrollan el SICA sin tener EEC.

ALTERNA: Los pacientes que desarrollan un SICA por EEC tienen diferente estado inflamatorio que el de los que desarrollan un SICA sin EEC.

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Conocer el estado inflamatorio en los pacientes con Enfermedad Ectásica Coronaria, atendidos en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por un Síndrome Isquémico Coronario Agudo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Conocer las características clínicas al ingreso de los pacientes con Enfermedad Ectásica Coronaria que desarrollan un Síndrome Isquémico Coronario Agudo.

POBLACION DE ESTUDIO

Se incluirán a todos los pacientes ingresados al servicio de Urgencias y Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (UCC), con el diagnóstico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo entre enero de 2006 y junio de 2014. Para ello se analizará la base de datos del registro de todos los pacientes que han ingreso a la UCC.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes a quienes se les realizó angiografía coronaria durante su estancia en el servicio de UCC.
- El grupo de estudio incluirá a pacientes con EEC reportada en la angiografía coronaria.
- El grupo control incluirá a pacientes con angiografía coronaria durante su estancia en la UCC sin EEC.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Se excluirán pacientes que no cuenten con angiografía coronaria.
- Se excluirán pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos no explicados ni por enfermedad ectásica coronaria ni por lesiones ateroscleróticas (obstructivas).
- Se excluirán pacientes con sepsis y/o trombocitopenia (<150,000).

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Se eliminarán pacientes egresados de la UCC de manera voluntaria.

TIPO DE ESTUDIO

Por el tipo de maniobra:	Observacional.
Por el tipo de seguimiento:	Transversal.
Por la dirección del seguimiento:	Retrospectivo.
Por la fuente de información:	Retrolectivo.
Por el numero de grupos de estudio:	Comparativo.

VALIDEZ INTERNA Y VALIDEZ EXTERNA

Al contar con grupo control, se compararan directamente las características clínicas-paraclínicas entre los pacientes con EEC y los pacientes sin EEC, lo que otorgara validez interna a los resultados. La medición de albúmina sérica, proteína C reactiva y leucocitos se realizará por un equipo automatizado perteneciente al laboratorio central del Instituto Nacional de Cardiología.

El grupo poblacional que importa, es el grupo que es portador de EEC, por lo que los resultados de nuestro estudio no podrán ser utilizados a la población en general, sin lugar a duda esto merma la validez externa, pero lo relevante para nosotros es generar conocimiento sobre el grupo de estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo que ingresaran a la unidad de cuidados coronarios y a quienes se les hubiera realizado angiografía coronaria durante su estancia en la misma. Se excluyeron todos los pacientes con síndrome isquémico coronario agudo que no contaran con angiografía coronaria. Se agruparon según los hallazgos angiográficos en: Grupo A: con enfermedad ectásica coronaria; Grupo B: con enfermedad ectásica coronaria (EEC pura) + lesiones obstructivas coronarias (EEC + LOC); Grupo C: sin enfermedad ectásica coronaria. Se compararon factores de riesgo, características clínicas al ingreso, así como los marcadores de inflamación entre los diferentes grupos. Importante comentar que el grupo con lesiones obstructivas coronarias se definió tras evidencia de lesiones aterosclerosas que condicionaran una obstrucción mayor al 50% de la luz de la arteria coronaria.

Se estudiaron las siguientes variables de todos los pacientes: edad, género; factores de riesgo cardiovascular: antecedente de tabaquismo y tabaquismo actual, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial sistémica, así como el antecedente de angina de pecho.

Se registraron variables hemodinámicas como presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media y frecuencia cardiaca, así como la clase Killip y Kimball al ingreso.

Se estudió la distribución de los pacientes según el síndrome isquémico coronario agudo que presentara, ya sea infarto agudo de miocardio con elevación del ST (SICA CEST) ó infarto agudo del miocardio sin elevación del ST (SICA SEST). Además se analizó la fracción de expulsión del Ventrículo Izquierdo (FEVI) al ingreso en ambos grupos.

Se determinaron los valores séricos de leucocitos, albúmina sérica y PCR; así como de colesterol total (CT), colesterol de baja densidad (LDL), colesterol de alta densidad (HDL) y triglicéridos séricos, tanto para los pacientes del grupo A (EEC pura), del grupo B (EEC + lesiones obstructivas coronarias) y del grupo C (sin EEC). Para dicha determinación, se tomaron muestras de sangre venosa tras haber permanecido la primera noche de su internamiento en la UCC, por flebotomistas-químicos pertenecientes al laboratorio central, para posteriormente ser enviados en tubos de ensayo tapados en un gradilla a temperatura ambiente hasta el laboratorio donde se realizaron las pruebas específicas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

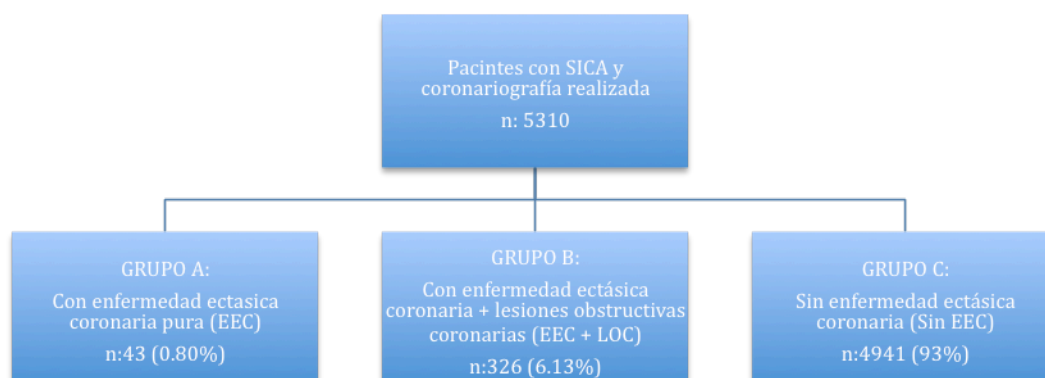
Las variables continuas se expresaron como la media \pm desviación estándar y las variables categóricas como valor absoluto e intercuantiles. Dado que los datos no cumplieron los requisitos de la normalidad, ni homogeneidad de las varianzas, la comparación de las medias de las medias de los marcadores de inflamación se realizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Se utilizó chi-cuadrada para comparar proporciones. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS, versión 10.0 para Windows.

RESULTADOS

Se identificaron 5310 pacientes con síndrome isquémico coronario agudo atendidos en la unidad coronaria a partir de septiembre de 2005 y hasta julio 2014. De estos, se identificaron 43 pacientes en el grupo A: EEC pura (0.80%), 326 en el grupo B: EEC + LOC (6.13%) y 4941 pacientes en grupo C: sin EEC (93%).

Figura 1. Grupo total de pacientes incluidos en el análisis.



Características demográficas:

La edad promedio en pacientes con EEC pura fue de 49.7 ± 13.09 años, 57.6 ± 12.52 años para el grupo de EEC + LOC y 60.1 ± 13.8 años para el grupo sin EEC ($p= 0.014$). La EEC fue más frecuente en el género masculino 34 hombres (79.1%) vs 9 mujeres (20.9%) de los pacientes con EEC pura. En el grupo B: EEC+LOC 291 fueron hombres (89.3%) vs 35 (10.7%) mujeres. De los pacientes sin ectasia 4000 (80.9%) fueron hombres y 945 (19.1%) fueron mujeres ($p= 0.046$).

Factores de riesgo cardiovascular

En lo que respecta a los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, antecedente de angina de pecho) no encontramos diferencias significativas entre los grupos estudiados. Solo evidenciamos una menor frecuencia de EEC pura en pacientes con diabetes mellitus, 4 pacientes (9.3%) vs 39 pacientes (90.7%) ($p= 0.005$).

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	EEC pura (n:43)	EEC + LOC (n=326)	Sin EEC (n=4941)	Valor de <i>P</i>
Edad	49.79±13.09	57.60±12.52	60.10±13.87	0.014
Genero masculino	34 (79.1%)	291 (89.3%)	4000 (80.9%)	0.046
Tabaquismo	18 (41.9%)	105 (32.2)	1527 (30.9%)	0.269
Dislipidemia	13 (30.2%)	142 (43.6%)	2277 (46%)	0.084
Hipertension arterial	24 (55.8%)	191 (58.6%)	2821 (57%)	0.846
Diabetes Mellitus	4 (9.3%)	84 (25.8%)	1892 (38.2%)	0.005
Angina previa	6 (14%)	66 (20.2%)	1229 (24.8%)	0.048

Características al ingreso

En las variables hemodinámicas al ingreso, no observamos diferencia significativa alguna (tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media, frecuencia cardiaca). Los 3 grupos mostraron fracción de expulsión del ventrículo izquierdo dentro de la normalidad, sin embargo, el grupo de EEC tuvo fracciones de expulsión del ventrículo izquierdo mayores, 57.22±9.61% vs 51.04±9.89% en el grupo de EEC + LOC vs 50.08±13.63% en el grupo sin EEC. Cabe mencionar que 40 (93%) de pacientes con EEC se presentaron en clase I de Killip y Kimball vs 260 (82.0%) del grupo de EEC + LOC vs 3721 (76.7) del grupo sin EEC.

Tabla 2. Variables hemodinámicas al ingreso de los pacientes.

	EEC pura n:43	EEC + LOC n:326	Sin EEC n:4941	Valor de <i>P</i>
TAS	130.8 ± 22.3	130.2 ± 22.6	131.6 ± 48.9	0.869
TAD	81.6 ± 15.0	81.02 ± 14.5	81.6 ± 15.8	0.995
TAM	98.03 ± 15.8	97.4 ± 16.4	98.3 ± 79.78	0.979
FC	79.8 ± 15.4	76.4 ± 18.7	79 ± 18.6	0.057
Killip y Kimball				
KK-I	40 (93%)	260 (82%)	3721 (76.6%)	
KK-II	2 (4.7%)	48 (15.1)	901 (18.5%)	
KK-III	1 (2.3%)	5 (1.6%)	155 (3.2)	
KK-IV	0 (0%)	4 (1.3%)	82 (1.7%)	
FEVI	57.2 ± 9.61	51.04 ± 9.89	50.08 ± 13.63	0.002

TAS: tensión arterial sistólica // TAD: tensión arterial diastólica // TAM: tensión arterial media // FC: frecuencia cardiaca // FEVI: fracción de expulsión de ventrículo izquierdo.

Al distribuir a los pacientes según el tipo de síndrome isquémico coronario agudo no encontramos diferencia significativa, 24 (49.5%) pacientes del grupo de EEC pura se presentó como SICA SEST, vs 128 (39.3%) pacientes del grupo EEC + LOC vs 2482 (50.2%) sin EEC. Como SICA CEST ingresaron 19 (44.2%) de los pacientes de EEC pura, 198 (60.7%) de los pacientes con EEC + LOC y 2465 (49.8%) de los pacientes sin EEC.

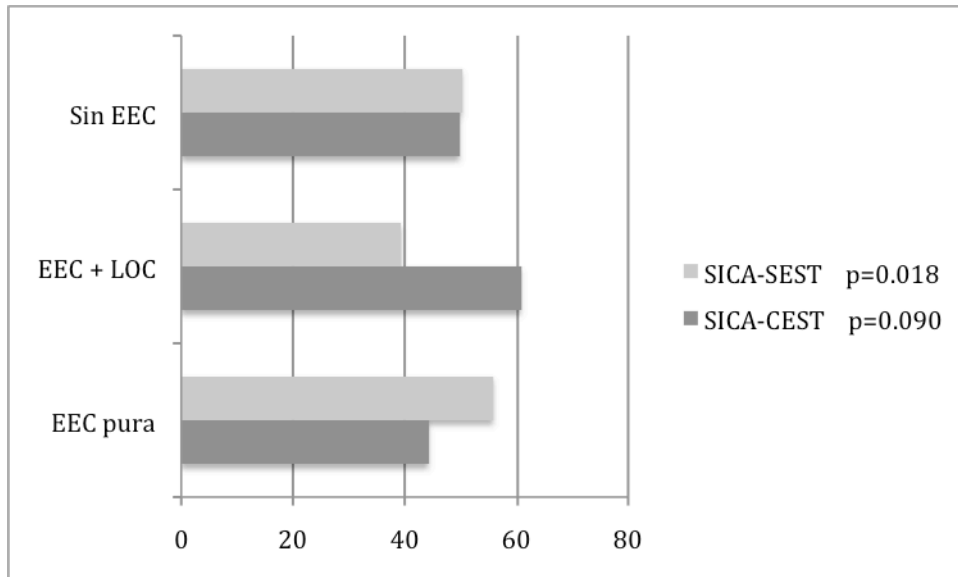
Tabla 3. Tipo de SICA presentado en los pacientes

	SICA- CEST	SICA SEST
EEC pura	19 (44.2%)	24 (55.8%)
EEC + LOC	198 (60.7%)	128 (39.3%)
Sin EEC	2465 (49.8%)	2482 (50.2)
Valor de <i>P</i>	0.090	0.018

SICA-CEST: síndrome isquémico coronario agudo con elevación del segmento ST.

SICA-SEST: síndrome isquémico coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Figura 2. Tipo de SICA presentado y su relación con EEC



Marcadores de inflamación

Los resultados de la medición de marcadores de inflamación en los pacientes no mostró diferencias significativas. La mediana de cuenta leucocitaria para pacientes con EEC pura fue de $9,400 \pm 7,000$ vs $9,750 \pm 7,800$ en el grupo de EEC + LOC vs $9,600 \pm 7,700$ en el grupo sin EEC ($p= 0.211$). En lo que respecta a la albúmina, 4.1 ± 3.7 fue la media en el grupo con EEC pura vs 3.8 ± 3.6 en el grupo de EEC + LOC vs 3.80 ± 3.5 en el grupo sin EEC ($p=0.005$). En lo que respecta a la proteína C reactiva, el grupo con EEC pura mostró una mediana de 11.4 ± 4.62 vs 15.0 ± 6.37 en el grupo de EEC + LOC vs 13.3 ± 5.86 en el grupo sin EEC ($p=0.364$).

Tabla 3. Estado inflamatorio de los grupos.

	EEC pura n:43	EEC + LOC n=326	Sin EEC N=4941	Valor de <i>P</i>
Leucocitos	9,400±7,000	9,750 ± 7,800	9,600 ± 7,700	0.211
Albúmina	4.1±3.7	3.8 ± 3.6	3.8 ± 3.5	0.005
PCR	11.4±4.62	15.0 ± 6.37	13.3 ± 5.86	0.364

Valores continuos expresados en medias y rangos intercuantiles. PCR: proteína C reactiva.

DISCUSIÓN

La enfermedad ectásica coronaria es considerada un hallazgo angiográficos poco común con una variada presentación clínica y con una prevalencia aun incierta en la población general.

Las hipótesis propuestas por estudios sugieren que los pacientes con enfermedad ectásica puede desencadenar isquemia miocárdica al tener flujo coronario lento, otros atribuyen a la formación de trombo in situ, otros al desarrollo de vasoespasmo en segmentos sanos, dístales al segmento ectásico y un menor numero de estudios atribuyen a la disección espontánea del segmento ectásico con el involucro de del flujo coronario. Todos estos mecanismos tienen un efecto mecánico sobre el flujo, sin embargo, en nuestro estudio intentamos definir la participación del estado inflamatorio en el momento agudo de isquemia miocárdica en pacientes con EEC, y compararlos con los que no tenían EEC y con los que además de tener EEC, tenían lesiones obstructivas en las arterias coronarias.

La gran mayoría de los estudios relacionados a enfermedad ectásica coronaria que han sido publicados, evalúan características clínicas, factores de riesgo y hallazgos bioquímicos en pacientes con angina crónica estable y estudios positivos para isquemia miocárdica, es por ello, que en nuestro estudio quisimos evaluar el estado inflamatorio en el evento agudo.

Tunick P., et al, con una serie de apenas 20 pacientes postuló que el desarrolló de enfermedad ectásica en las arterias coronarias estaba estrechamente relacionado a lesiones aterosclerosas que solo condicionaban ligeras alteraciones del flujo el segmento ectásico, pero con un incremento en la velocidad post-dilatación(43), es por ello, que nosotros desarrollamos este estudio con 3 grupos, el primero con pacientes en quienes no se encontraran lesiones obstructivas y solo segmentos estáticos, a los que se les denominó enfermedad ectásica pura; el segundo grupo fue conformado con pacientes con enfermedad ectásica coronaria además de

lesiones obstructivas en las arterias coronarias, las cuales se definieron como lesiones mayor al 50% de la luz de la arteria; y el tercer grupo, por pacientes sin enfermedad ectásica coronaria y solo lesiones obstructivas, precisamente con la intención de evaluar el estado inflamatorio en el grupo de pacientes tanto con segmentos ectásicas como con lesiones obstructivas. Fue precisamente en este grupo en quienes encontramos mayores cifras de proteína C reactiva, cifra que debe evaluarse con cautela, ya que no alcanza significancia estadística.

Encontramos entre otras cosas, que la EEC causa el 7% de los SICA atendidos en el Instituto Nacional de Cardiología, lo que semeja la prevalencia en estudios en otras series (7, 17). Así mismo, es mas frecuente en el genero masculino en una proporción casi 4:1, similar a algunas otras publicaciones que reportan una proporción 3:1 sobre el genero femenino. Importante comentar que hasta el momento no se ha identificado razón alguna ligado al genero que influya en el desarrollo de la EEC (43, 44).

En lo que respecta a los factores de riesgo cardiovascular, prácticamente no encontramos cambios en ambos grupos cuando exploramos factores como tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica o el antecedente de angina de pecho, sin embargo, encontramos una menor frecuencia de EEC en pacientes con diagnosticados previamente con diabetes mellitus, lo que contrasta con literatura publicada en la cual muestran una mayor prevalencia de EEC en pacientes con diabetes mellitus (18). En nuestro estudio no encontramos mayor relación entre la presencia de EEC e hipertensión arterial sistémica, a pesar de que algunas publicaciones postulan una mayor actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes con EEC (18, 25, 37). Relacionado a la diabetes mellitus, algunos estudios han mostrado mayor prevalencia de EEC en pacientes diabéticos, fenómeno que lo explican por la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial que lo acompaña (38), sin embargo, otros estudios han encontrado una asociación inversa entre diabetes y la EEC(40), también se ha publicado que los pacientes con diabéticos tienen con mayor frecuencia lesiones obstructivas coronarias (3, 39, 40), dato que no concuerda con

nuestros resultados en donde el 74% de los pacientes con EEC y LOC no eran portadores de diabetes mellitus y solo el 61.8% de los pacientes sin EEC tenían diabetes mellitus. Estos factores podrían estar en relación a la etiología de la EEC, sin embargo, aun queda la duda, la EEC es una forma de expresión diferente de aterosclerosis, en donde el remodelado propuesto por Glagov S., et al, esta influenciado por sustancias inflamatorias que perpetúan el daño endotelial en un paciente genéticamente predispuesto (19).

La mayor parte de los pacientes con EEC no se conocen con enfermedad arterial coronaria, en nuestra serie, el 86% de los pacientes con EEC pura debutaron con un síndrome isquémico coronario agudo como primera manifestación de enfermedad arterial coronaria, similar a lo reportado por la literatura (2, 41), sin embargo, es importante mencionar que en nuestro estudio se incluyeron solo pacientes con un primer evento coronario. Cuando clasificamos a los pacientes según el tipo de síndrome isquémico coronario agudo no encontramos diferencia alguna, siendo prácticamente la mitad para cada una de los tipos de síndrome isquémico coronario agudo, siendo similar a lo reportado ya en la literatura (1, 29, 34, 41).

Dentro de las características al ingreso, la mayoría de los pacientes se presentaron con estabilidad hemodinámica, 93% de los pacientes con EEC y el 82% de los pacientes con EEC + LOC pura se presentaron en clase Killip y Kimball I, importante mencionar que ninguno de los pacientes con EEC se presentó con choque cardiogénico y al analizar la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, encontramos que los pacientes con EEC pura mostraron cifras mas altas de fracción de expulsión, al compararla con pacientes sin EEC.

Al distribuir a los pacientes según el tipo de síndrome isquémico coronario agudo no encontramos diferencia significativa en la distribución en los 3 grupos, prácticamente la mitad se presentó como SICA SEST y la otra mitad como SICA CEST en el grupo de los pacientes con EEC. Este dato no pudo ser compararse con literatura, puesto que no encontramos estudios con enfermedad ectásica coronaria en el contexto de síndromes isquémicos

coronarios agudos, solo existen reportes de casos aislados, que evidentemente no son el reflejo la prevalencia.

Para finalizar, al analizar los resultados del estado inflamatorio, no encontramos cambios significativos entre los grupos, sin embargo, hay una tendencia de que los pacientes con enfermedad ectásica y lesiones obstructivas coronarias mostraron un mayor estado inflamatorio en el contexto de un síndrome isquémico coronario agudo, lo que podría ser explicado por la respuesta inflamatoria que surge en el endotelio tras la ruptura de la placa aterosclerótica, de tal manera que esto apoya que el estado inflamatorio es una consecuencia y no una causa en el desarrollo de isquemia miocárdica en este subgrupo de pacientes (10, 11, 12, 20, 46).

La fisiopatología de la enfermedad ectásica coronaria no esta definida con claridad, sin embargo, estableceremos algunos puntos ya establecidos: 1. La EEC y la aterosclerosis comparten factores de riesgo; 2. Muestran mismos cambios histopatológicos; 3. Pacientes con aterosclerosis subclínicas muestran cifras elevadas de proteína C reactiva, igual que como lo hacen los pacientes con EEC asintomático. Publicaciones recientes encontraron elevada el cociente neutrófilos/linfocitos (N/L), como marcador de inflamación, sin embargo, esta entidad al igual que la proteína C reactiva, en ancho de distribución eritrocitaria, las concentraciones de acido úrico, el volumen plaquetario medio, la gamma-glutamyl transpeptidasa son marcadores inespecíficos de la inflamación y se afectan por múltiples causas, lo cual debe interpretarse con su respectiva cautela (47).

Si bien, nuestro estudio tiene varias limitaciones entre las que se encuentran el tener un seguimiento retrospectivo, realizarse en un solo centro y que se trata de un centro de tercer nivel en la Ciudad de México, el incluir a un grupo de pacientes seleccionados con el diagnostico de síndrome isquémico coronario agudo, el no tener otros marcadores de inflamación para llevar a cabo el análisis, tiene así mismo ventajas, como el numero de los pacientes incluidos, llegando a ser una de las mas grandes series a nivel mundial, además de que es el primer estudio que analiza el estado inflamatorio en pacientes con EEC que presentan síndromes isquémicos

coronarios agudos. Claro está que se requieren estudios que dilucidan el mecanismo desencadenante de la enfermedad ectásica coronaria.

CONCLUSIONES

La enfermedad ectásica se observó en un 7% de los pacientes con síndrome isquémico coronario agudo que ingresan a la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología. Encontramos un predominio de la EEC en el género masculino así como una relación inversa con diabetes mellitus, se presentan con la misma frecuencia como infartos sin elevación del segmento ST como infarto con elevación del segmento ST, la gran mayoría con estabilidad hemodinámica y sin cambios en el estado inflamatorio cuando los comparamos con pacientes sin enfermedad ectásica coronaria. Encontramos una tendencia a que los pacientes con enfermedad ectásica coronaria y lesiones obstructivas coronarias presentaran mayor cuenta leucocitaria y mayor concentración de proteína C reactiva, sin llegar a ser significativo estadísticamente, sin embargo, se genera la hipótesis de que el estado inflamatorio parece no tener un rol relevante en el estado protrombótico en los pacientes con enfermedad ectásica coronaria.

Requeriremos en el futuro, estudios que con seguimiento prospectivo, que se utilicen otros determinantes del estado inflamatorio como interleucina - 1 o interleucina 6, estudios en población general, así como estudios que evalúen las terapéuticas empleadas en estos pacientes con la finalidad de mejorar su pronóstico de la enfermedad ectásica coronaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Boles U, Eriksson P, Zhao Y, Henein Y, Coronary artery ectasia: remains a clinical dilemma. *Coronary Artery Disease* 2010, Vol 21, No 5: 318-320.
2. Ulas O, Gulec S, Coronary artery ectasia. *Cor et vasa* 2013; 55: 242-247.
3. Swanton R, Thomas M, Coltart J, Jenkins B., Webb-Peploe M., Williams B., Coronary Artery Ectasia, a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *British Heart Journal* 1978; 40: 393-400.
4. Valente S., Lazzeri C., Giglioli C., Sani F., Mario S., Margheri M., Comeglio M., Gensini G., Clinical expresión of coronary artery ectasia. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007, 8;10: 815-820.
5. Zografos T., Korovesis S., Giazitzoglou E., Kokladi M., Venetsanakos I., Paxinos G., Fragakis N., Katritsis G., Clinical and angiographic characteristics of patienes with coronary artery ectasia. *International Journal of Cardiology* (2013), 127; 1536-1541.
6. Pinar E., Lopez R., Lozano I., Cortes R., Carrillo P., Rodriguez R., Picò F., Valdez M., Ectasia Coronaria: prevalencia, características clinicas y angiograficas. *Revista Española de Cardiología* 2003, 56; 5: 473-479.
7. Lloyd F., and CASS investigators, Coronary Artery Surgery Study: a randomized trial of coronary artery bypass, Survival Data. *Circulation* 1983, 68; 5: 939-950.
8. Chih-Ta L., Chih-Wei C., Tin-Kwang L., Chin-Lon L., Coronary Artery Ectasia. *Tzu Chi Medical Journal* 2008, 20 (4): 270-274.
9. Salas D., Padilla M., Guzman M., Fernandez J., Ectasia Coronaria aislada como causa infrecuente de síndrome coronario agudo. *Cardiocre* 2013, 291.
10. Ozbay Y., Akbulut M., Balin M., Kayancicek H., Baydas A., Korkmaz H., The level of hs-CRP in Coronary Artery Ectasia and its response to

- statin and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Treatment. Mediators of Inflammation 2007. Article ID: 89649, 4 pages
11. Varnava A., Mills P., Davies M., Relationship between Coronary Artery Remodeling and Plaque Vulnerability. *Circulation* 2002; 105: 939-943.
 12. Fuster V., Badimon L., Cohen M., Ambrose J., Badimon J., Chesebro J., Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-1220.
 13. Kosar F., Sincer I., Aksoy Y., Ozerol I., Elevated plasma Homocysteine levels in patient with isolated coronary artery ectasia. *Coronary Artery Disease* 2006, 17;1: 23-27.
 14. Kelly M., Carver J., "Coronary Artery Aneurisms" *The Journal of Invasive Cardiology* 2002; 14 (8):
 15. Mahmoud K., Effect of isolated coronary artery ectasia on dispersion of P-wave and QT interval. *The Egyptian Heart Journal* 2012; 64: 121-125
 16. Bjork L., Ectasia of the coronary Arteries. *Radiology* 1966; 87: 33-34.
 17. Markis J., Joffe C., Cohn P., Fee D., Herman M., Gorlin R, Clinical Significance of coronary Artery Ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37: 217-222.
 18. Antoniadis A., Chatzizisis Y., Giannoglou G., "Pathogenic mechanisms of coronary ectasia " *Internacional Journal of Cardiology* 2008; 130: 225-343.
 19. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C., Stankunavicius R., Kolettis G., Compensatory enlargement of the human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1275
 20. Chatzizisis Y., Coskun A., Jonas M., Edelman R., Feldman C., Stone P., Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: Molecular, cellular and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2379-2393.
 21. Pasterkamp G., Schoneveld A., Hijnen D., Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteases 1, 2 and 9 in the human coronary artery. *Atherosclerosis* 2000; 150: 245-253.
 22. Lamblin N., Bauters C., Hermant C., Lablanche J., Helbecque N., Amouyel P., Polymorphism in the promoter regions of MMP-2, MMP-3,

- MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 43-48.
23. Johanning J., Franklin D., Han D., Carey D., Elmore D., Nitric Oxide in experimental aneurysm formation: early events and consequences of nitric oxide inhibition. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 65-72.
 24. Amezcua-Guerra L., Springall R., Bojalil R., Proteína C Reactiva: aspectos Cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Archivos de Cardiología de México* 2007; 77 (1): 58-66.
 25. Gulec S., Atmaca A., Akyurec O., Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasia. *Heart* 2003; 89: 213-214
 26. Befeler B., Aranda J., Embi A., Millin F., El-Sherif N., Lazzara R., Coronary artery aneurism. Study of their etiology, clinical course and effect on Left Ventricular Function and Prognosis. *Am J Med* 1997; 62: 597-607.
 27. Fineschi M., Bravi A., Gori T., The “slow coronary flow” phenomenon: Evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *International Journal of Cardiology* 2008 (127): 358-361
 28. Akuyurec O., Berkalp B., Sayin T., Kumbasar D., Altered coronary flow properties in diffuse coronary artery ectasia. *American Heart Journal* 2003; 145: 66-72.
 29. Manginas A., Cokkinos D., Coronary artery ectasias: Imaging, functional assessment and clinical implications. *European Heart Journal* 2006 (127): 1026-1031.
 30. Papadakis M., Manginas A., Cotileas P., Demopoulos V., Voudris V., Pavlides G., Foussas S., Cokkinos D., Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *American Journal of Cardiology* 2001; 88: 1030– 1032.
 31. Sayin T, Doven O, Berkalp B, Akyurek O, Gulec S Oral D. Exercise-induced myocardial ischaemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* 2001; 78: 143-149.

32. Endoh S, Andoh H, Sonoyama K, Furuse Y, Ohtahara A, Kasahara T. Clinical features of coronary artery ectasia. *Journal of Cardiology* 2004; 43:45-52.
33. Demopoulos V, Olympios C, Fakiolas C, Pissimissis E. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997; 78: 136-141.
34. Sorrel V, Davis M, Bove A. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: A chronological review of the literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations. *Clinical Cardiology* 1998; 21:157-160
35. Turhan H, Yetkin E. What is the plausible strategy for Management of patient with isolated coronary artery ectasia and myocardial ischemia? *International Journal of Cardiology* 2007; 117: 285-286.
36. Cantor W, Fitchett D, Bourgundvaag B, Heffernan M, Cohen E, Morrison L. Rationale and design of the Trial of Routine Angioplasty and Stenting after fibrinolysis to enhance reperfusion in acute myocardial infarction. TRANSFER-AMI trial. *American Heart Journal* 2008;155 (1); 19-25.
37. Ward M, Pasterkamp G, Yeung A, Borst C. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2000, 102:1186-1191.
38. Turban H, Erbay A, Yasar A, Balci M, Bicer a, Yetkin E. Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia vs patients with obstructive coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 2004; 94: 1303-1306.
39. Yetkin E, Waltenberg J. Novel insights into an old controversy. Is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clinical Research in Cardiology* 2007; 96: 331-339
40. Androulakis A., Andrikopoulos G., Kartalis A., Stougiannos P., Katsaros A., Syrogiannidis D., Tapanlis E., Stefanadis C., Kallikazaros L., Relation of coronary artery ectasia to diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology* 2004; 93: 1165-1167.

41. Nyamu P., Ajit M., Joseph P., Venkitachalam L., Surgirtham N. The prevalence and clinical profile of angiographic coronary ectasia. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2003; 11 (2):122-126.
42. Brusckhe A., Proudfit W., Sones F., Progressive study of 590 consecutive cases of coronary disease followed for 5-9 years arteriographic correlations. *Circulation* 1973; 47:1147–1153.
43. Tunick P., Slater J., Kronzon I., Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *Journal of American College of Cardiology* 1990; 15: 279-282.
44. Sharma S., Kaul U., Wasir H., Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: a comparative study. *Indian Heart Journal* 1990; 42; 42: 265-369.
45. Mahla H., Yeriswany M., Bhairappa S., Kumar S., Ramesh., Manjunath C., Multiple coronary aneurysms manifesting as acute coronary syndrome – NSTEMI. *Journal of Indian College of Cardiology* 2013.
46. Balta A., Demirkol S., Unlu M., Arsian Z., Demir M., Kucuk U., Coronary artery ectasia as a histopathological pattern of atherosclerosis. *Angiology* 2014;65 (1): 86.
47. Daoud A., Abdelaziz A, Hassan N., Isolated coronary artery ectasia debate: Inflammation versus atherosclerosis. *The Egyptian Heart Journal* 2012; 64: 185-190.