

Trombosis Muy Tardía de Stent por Angiografía. Un Caso de Progresión de la Aterosclerosis por OCT

Antonio de Castro-Filho, Daniel Chamié, Alexandre Abizaid

RESUMEN

No es poco común que, en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, se pase por alto la naturaleza progresiva de la enfermedad coronaria aterosclerótica. Generalmente, infartos muy tardíos (> 1 año) que afectan el territorio tratado se atribuyen a complicaciones relacionadas al dispositivo. Presentamos el caso de una paciente con infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST en la pared inferior, que presentaba oclusión trombótica de un stent no farmacológico implantado 8 años antes. A pesar del diagnóstico angiográfico de trombosis muy tardía, la tomografía de coherencia óptica reveló que la etiología fue la ruptura de una placa aterosclerótica en el lecho distal, fuera del segmento previamente tratado.

DESCRIPTORES: Infarto de miocardio. Intervención coronaria percutánea. Stents. Tomografía de coherencia óptica. Trombosis coronaria.

ABSTRACT

Very Late Stent Thrombosis by Angiography. A Case of Atherosclerosis Progression by OCT

The progressive nature of coronary atherosclerotic disease is often neglected in patients submitted to percutaneous coronary intervention. Very late (> 1 year) myocardial infarctions affecting the treated myocardial territory are usually attributed to device-related complications. We report the case of a patient with acute inferior wall ST elevation myocardial infarction, who had a thrombotic occlusion of a bare-metal stent implanted 8 years before. Despite the angiographic diagnosis of very late stent thrombosis, optical coherence tomography revealed that the acute myocardial infarction was caused by rupture of an atherosclerotic plaque outside of the previously stented segment.

DESCRIPTORS: Myocardial infarction. Percutaneous coronary intervention. Stents. Tomography, optical coherence. Coronary thrombosis.

La introducción de los stents coronarios, especialmente los farmacológicos, representó un gran avance en el tratamiento percutáneo de la enfermedad arterial coronaria, tornando esa intervención una de las modalidades terapéuticas más realizadas en la medicina.¹ Sin embargo, a mediados de los años 2000, la documentación de una mayor incidencia de trombosis tardía tras implante de stents farmacológicos de primera generación originó una serie de debates acerca de la seguridad tardía de estos dispositivos. Con el objetivo de estandarizar las definiciones y proveer recomendaciones de consenso para la clasificación de los eventos clínicos tras la intervención coronaria percutánea (ICP), fue publicado un documento por el *Academic Research Consortium* (ARC).² En líneas generales, eventos adversos que ocurren en un territorio anteriormente tratado son atribuidos al dispositivo

implantado, hasta que otra causa inequívoca sea documentada. En el caso específico de la trombosis de stents, el ARC aporta el mayor grado de evidencia para el diagnóstico cuando se tiene la documentación angiográfica de oclusión trombótica de un stent implantado en un vaso responsable del territorio bajo isquemia aguda – la llamada trombosis definitiva de stent.

En el presente relato, presentamos un caso de paciente con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación de segmento ST, en quien el diagnóstico angiográfico de trombosis definitiva muy tardía (> 1 año) de un stent no farmacológico fue rechazado por la tomografía de coherencia óptica (OCT).

RELATO DEL CASO

Paciente del sexo femenino, de 58 años, con antecedente de IAM hace 8 años, ocasión en que se sometió a ICP con implante de dos stents no farmacológicos en la arteria coronaria derecha (CD). Desde entonces, permaneció asintomática y tuvo evolución clínica sin nuevos eventos. En junio del 2014, ingresó a la guardia de nuestra institución con cuadro de dolor precordial típico, iniciado en reposo 2,5 horas antes de la admisión. La perfusión periférica era adecuada y no había señales de congestión pulmonar. El electrocardiograma reveló supradesnivel del segmento ST en las paredes inferior, lateral y posterior. (Figura 1).

La paciente fue medicada con 300 mg de ácido acetilsalicílico, 600 mg de clopidogrel e 5.000 unidades de heparina no fraccionada intravenosa, y luego fue derivada al laboratorio de cateterismo cardíaco.

La cineangiocoronariografía se realizó por la vía radial derecha, con utilización de introductor arterial hidrofílico 6 F. La coronaria izquierda presentaba discretas irregularidades parietales, sin obstrucciones (Figuras 2A a 2C). La CD era dominante, exhibía un stent en el tercio proximal que estaba permeable, con hiperplasia difusa y obstrucción luminal del 40% en el punto de mayor estrechamiento, seguido de oclusión con retención de contraste en el interior del otro stent ubicado en el tercio distal (Figura 2D), configurando un cuadro de trombosis definitiva y muy tardía del stent.² El ventrículo izquierdo presentaba hipoquinesia inferior (medio-basal) moderada (Figuras 2E y 2F).

Luego del posicionamiento de la guía 0,014" en el lecho distal de la CD, realizamos múltiples pasajes del catéter de tromboaspiración Export® (Medtronic Inc., Minneapolis, Estados Unidos), cubriendo todo el segmento distal del vaso, con la retirada de gran cantidad de trombos y la restauración del flujo coronario distal TIMI 3. Luego de la administración de nitroglicerina intracoronaria (200 µg), la angiografía de control evidenció estenosis grave después del borde distal del stent, seguida de gran ectasia

de la pared del vaso e imágenes de falla de llenado dispersas hasta la bifurcación distal, compatibles con carga trombótica residual (Figura 3A a 3C).

En virtud del largo segmento afectado en la porción distal al stent, realizamos OCT intracoronaria para: (1) definir la etiología de la trombosis del vaso (trombosis intra stent o ruptura de una placa distal); (2) evaluar la extensión de la enfermedad aterosclerótica en el segmento distal del vaso, perjudicada en la evaluación angiográfica por la presencia de trombos residuales; (3) identificar sitios de referencia adecuados para posicionamiento de los stent(s); (4) medir con exactitud las dimensiones del vaso tratado para una mejor selección de los dispositivos a implantar – el segmento en investigación mostraba una gran desproporción de calibre entre los segmentos ectásicos y adyacentes, proximales y distales.

Las imágenes de la OCT fueron adquiridas mediante el sistema *Frequency Domain* comercialmente disponible (C7 XR®, St. Jude Medical, St. Paul, Estados Unidos) durante inyección intracoronaria de contraste iónico de baja osmolaridad Hexabrix® (Guerbet, Bloomington, Estados Unidos) por el catéter guía, con auxilio de bomba programada para inyectar el contraste con velocidad constante de 3 mL/s por 3 segundos.

En las imágenes de la OCT, evidenciamos cicatrización adecuada del stent, con cobertura completa de sus astas por tejido, que presentaba características ópticas normales (Figura 3, panel 1). Sin embargo, distal al stent observamos un largo segmento con compromiso aterosclerótico, con composición compleja y heterogénea. Ocho milímetros después del borde distal del stent, notamos una placa fibrótica, focal, que generaba una estenosis grave, con un área luminal mínima de 1,34 mm² (Figura 3, panel 2). En la entrada del segmento ectásico, observamos una placa rica en lípidos, con distribución excéntrica y ruptura de la capa fibrosa (Figura 3, panel 3). La región ectásica presentaba un diámetro medio de 5 mm, con morfología prácticamente normal y presencia de una pequeña placa fibrótica excéntrica (Figura 3, panel 4). En los segmentos distales a la ectasia, notamos una larga placa

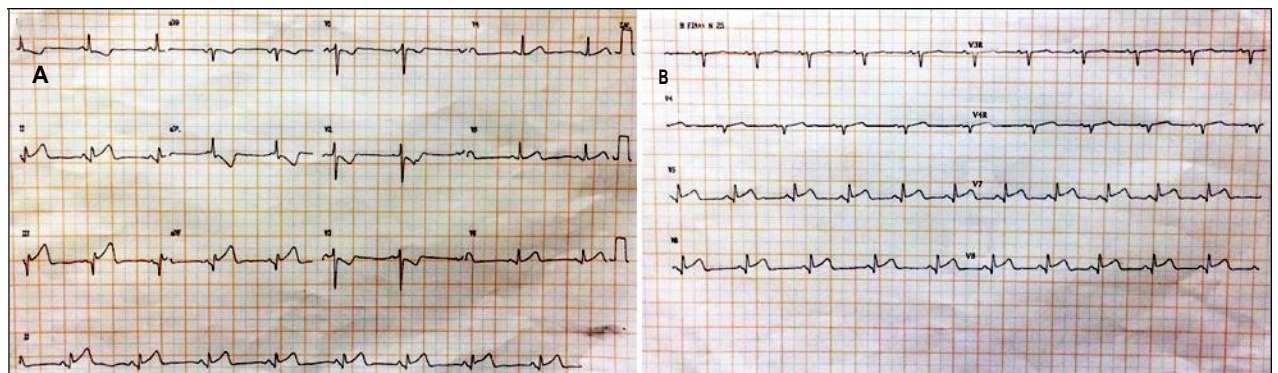


Figura 1. Electrocardiograma al ingreso. Se observa supradesnivel del segmento ST en las paredes inferior, lateral y posterior.

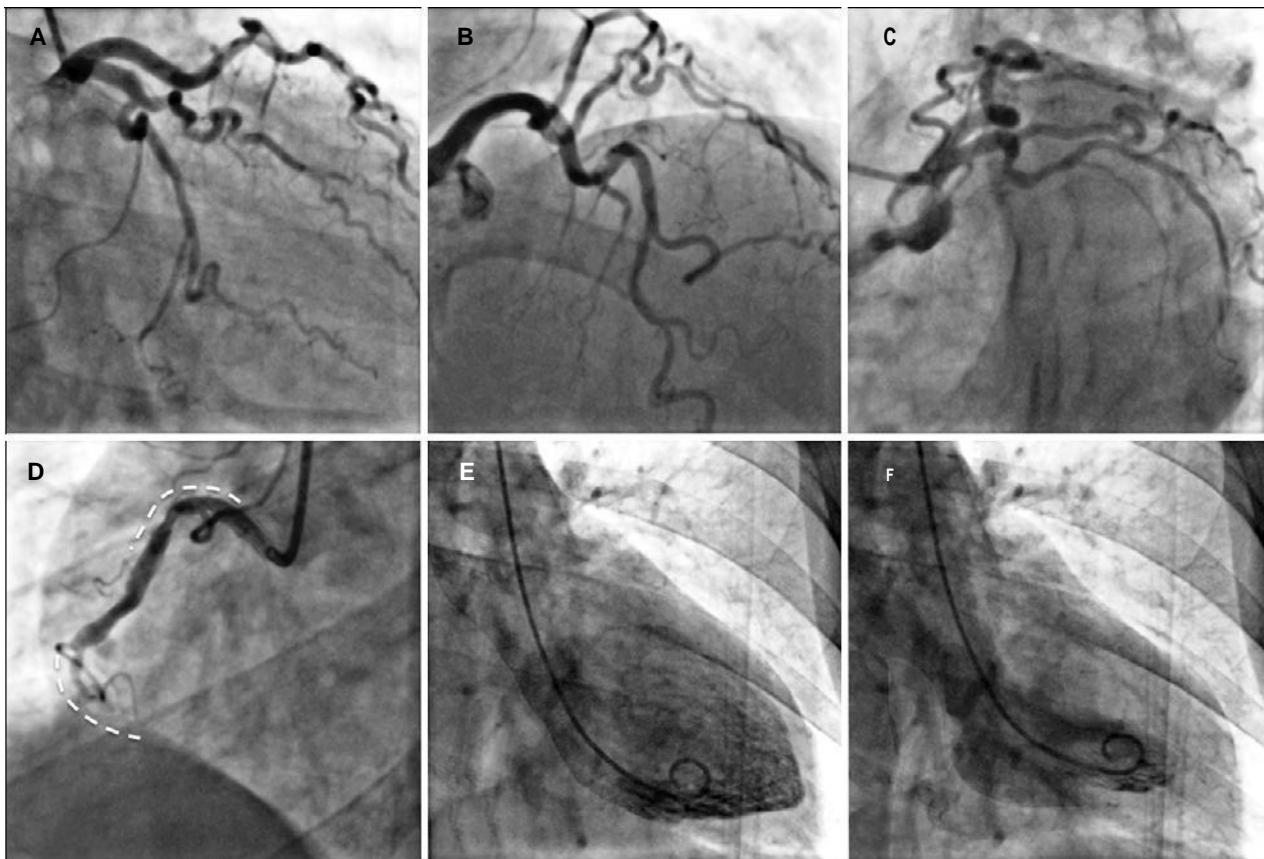


Figura 2. Cinecoronariografía. Coronaria izquierda sin obstrucciones significativas (A, B y C). La coronaria derecha exhibía imagen de trombo en el interior del stent posicionado en el tercio distal (D). La ventriculografía izquierda (E y F) exhibía hipocinesia infero-medio-basal moderada. Las líneas trazadas indican los sitios de los stents implantados previamente.

lipídica que se extendía hasta la bifurcación, con tres puntos adicionales de ruptura de la capa fibrosa (Figura 3, paneles 5 a 7) y presencia de trombo residual en la carina (Figura 3, panel 8). La bifurcación presentaba una placa fibrótica excéntrica, con área luminal de 2,21 mm² (Figura 3, panel 9), mientras que el tercio proximal de la rama descendente posterior presentaba aspecto normal (Figura 3, panel 10).

Luego de la administración de un bolus intravenoso de abciximab (0,25 mg/kg), optamos por el tratamiento de todo el segmento afectado, cubriendo desde la bifurcación hasta el borde distal del stent. En base a las medidas obtenidas por medio de la OCT, implantamos un stent liberador de zotarolimus Endeavor Sprint® (Medtronic Inc., Minneapolis, Estados Unidos) 2,5 x 18 mm, posicionado en la CD en dirección al tercio proximal de la rama descendente posterior, cubriendo la bifurcación con la rama ventricular posterior (Figura 4A). Ese stent fue post dilatado en su parte proximal con balón no complaciente 3,0 x 12 mm, insuflado a alta presión (20 atm) (Figura 4B), seguido de post dilatación de la rama ventricular posterior con balón no complaciente 2,0 x 8 mm, insuflado a 16 atm (Figura 4C). La optimización del implante en la

bifurcación se realizó con insuflación simultánea de los dos balones (*kissing-balloon*) (Figura 4D). Un segundo stent Endeavor Sprint® 4,0 x 30 mm fue implantado proximalmente, de forma de obtenerse una mínima superposición con el stent anteriormente mencionado y con el previamente existente (Figura 4E). Se realizó post dilatación focal con balón no complaciente 5,0 x 12 mm, solamente en la región del stent ubicada bajo la ectasia, con el objetivo de lograr una adecuada aposición de sus astas (Figura 4F). La angiografía de control reveló estenosis residual menor a 5%, imagen de hipertransparencia en el interior del segmento tratado y flujo distal TIMI 3 (Figura 5).

La evaluación con OCT (figura 5) reveló adecuada expansión y aposición de las astas de los stents a lo largo del segmento tratado, inclusive en la región ectásica. Sin embargo, se observó prolapso de gran cantidad de material trombótico a través de las astas del stent en la región inmediatamente proximal al segmento ectásico, afectando una corta extensión de 1,5 mm. Confirmamos, asimismo, la cobertura completa de la lesión con mínima superposición de las astas del stent 4,0 x 30 mm recién implantado sobre las del stent previamente existente, además de adecuada apertura de la bifurcación al nivel

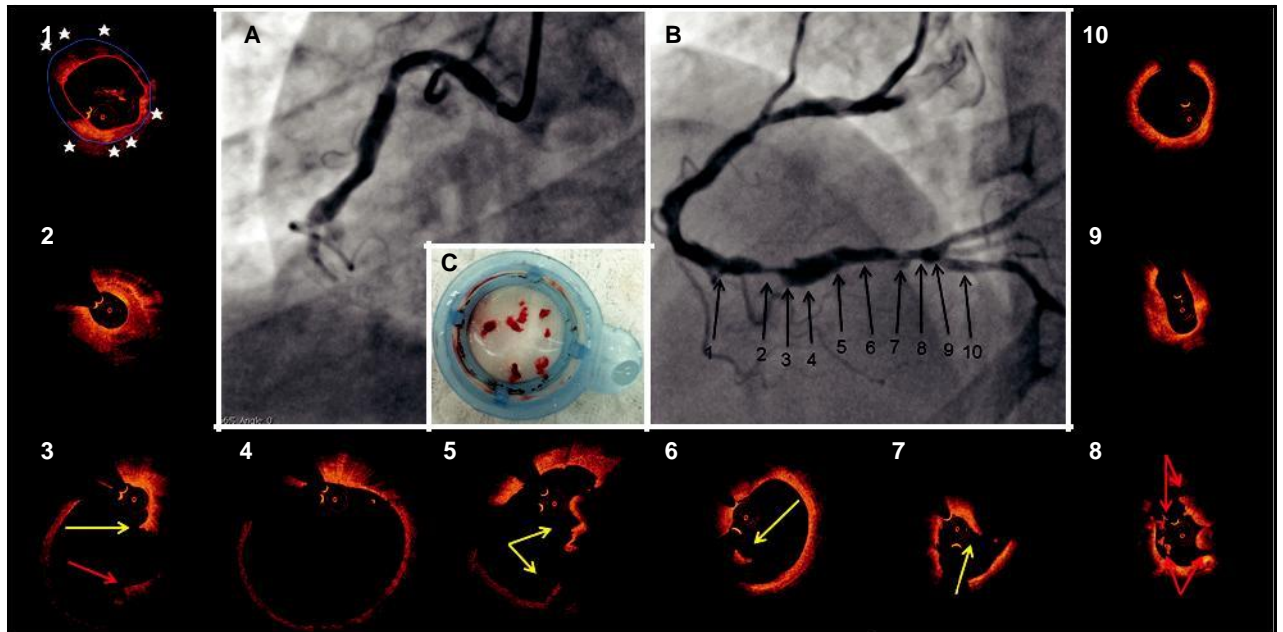


Figura 3. Tomografía de coherencia óptica. Los paneles centrales muestran la coronaria derecha antes (A) y después (B) de la restauración del flujo. Trombos removidos durante la tromboaspiración (C). El stent en el tercio distal exhibía puntales con cobertura tisular homogénea. Las áreas del stent y lumen, indicadas por los contornos rojo y azul, delimitan el tejido neointimal con aspecto óptico normal (1). Después del borde distal del stent, se observa placa fibrótica estenótica (2). En el "hombro" de la estenosis, se nota placa predominantemente lipídica, con ruptura de la capa fibrosa y trombo residual (3). El segmento ectásico que sigue representa región del vaso con aspecto normal (4). Distal a ese segmento, se observa placa lipídica, con múltiples puntos de ruptura de la capa fibrosa (5-7). En la bifurcación, se observa gran cantidad de trombo (8), seguida de placa fibrótica excéntrica (9). La parte proximal de la rama descendente posterior presentaba espesamiento intimal concéntrico (10).

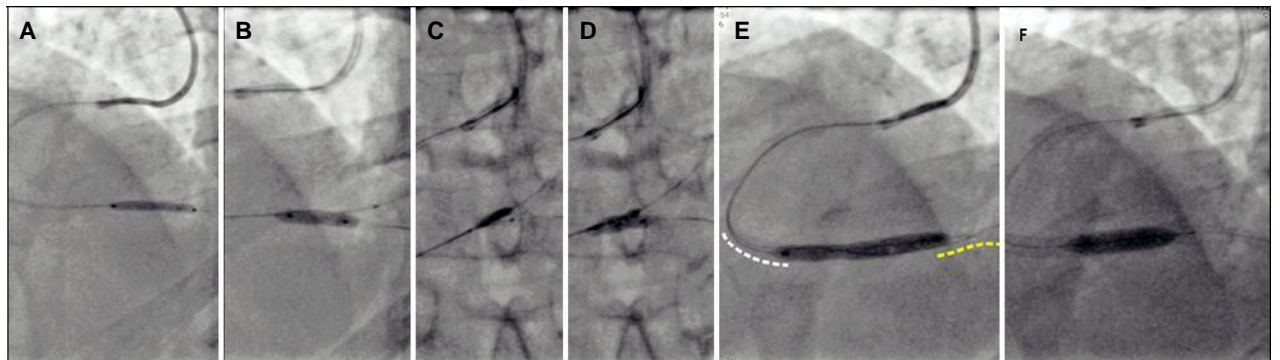


Figura 4. Intervención coronaria percutánea. Stent 2,5 x 18 mm fue implantado en el segmento distal (A). Ese stent fue pos dilatado en su parte proximal con balón no complaciente 3,0 x 12 mm (B). Luego de reubicación de las guías, el ostium de la rama ventricular posterior fue pos dilatado con un balón no complaciente 2,0 x 8 mm (C), seguido de insuflación simultánea de los balones en las ramas descendente posterior y ventricular posterior (D). Otro stent 4,0 x 30 mm fue implantado proximalmente, con mínima superposición en relación al previamente implantado (línea amarilla) y al stent ya existente (línea blanca) (E). Pos dilatación focal del stent, debajo de la región de ectasia, fue realizada con balón no complaciente 5,0 x 12 mm (F).

de la rama ventricular posterior y ausencia de disecciones de borde en la rama descendente posterior.

El electrocardiograma realizado cerca de 30 minutos después de la ICP reveló resolución completa del supradesnivel del segmento ST y ausencia de área eléctricamente inactiva. El inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa fue mantenido por 12 horas tras el procedimiento. El ecocardiograma realizado en el segundo día post ICP evidenció una fracción de eyección del 60% e hipoquinesia discreta de la pared inferior

e inferolateral. La paciente permaneció asintomática y recibió el alta hospitalaria el 7º día post IAM.

DISCUSIÓN

La asociación de IAM con la documentación angiográfica de oclusión trombótica del stent implantado en una coronaria responsable del suministro de un segmento miocárdico concordante con la topografía del infarto constituye un criterio para la llamada trombosis definitiva del stent, además de poseer la mayor especificidad para el diagnóstico de ese

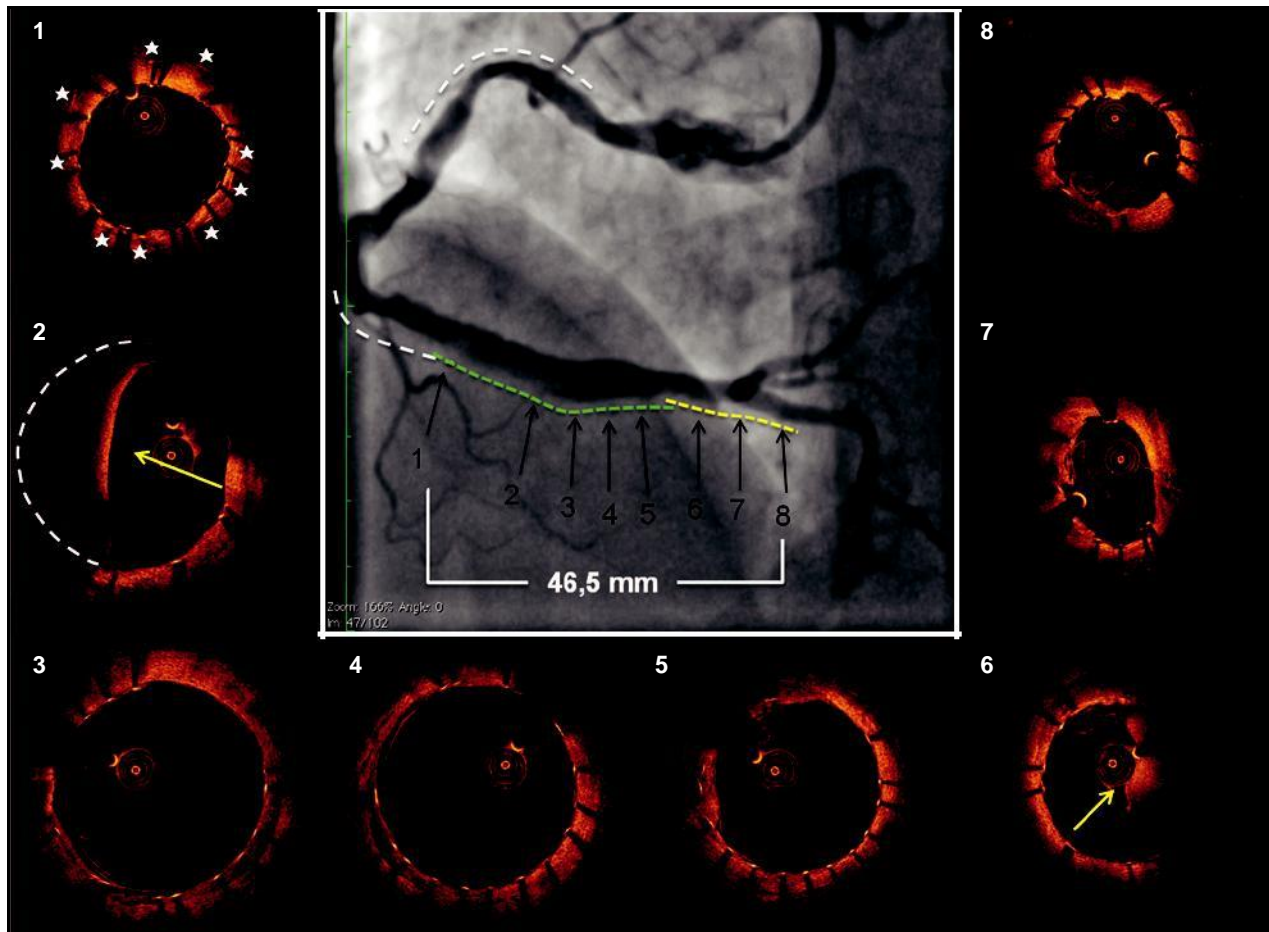


Figura 5. Angiografía y tomografía de coherencia óptica de control. Los stents previamente implantados (líneas blancas) y los recién implantados (líneas amarilla y verde) con mínima superposición de los puntales, y cobertura completa del segmento. Panel 1 indica el local de superposición de los puntales con el stent previo (asteriscos). Se observa prolapso de material trombótico, que explica la imagen de hipertransparencia en la angiografía (2). La pos dilatación focal con balón 5,0 x 12 mm logró adecuada expansión y aposición de los puntales en el segmento ectásico (3 y 4). Fuera del segmento ectásico, el stent acompaña el tamaño del vaso (5). Próximo de la bifurcación se nota otro punto de prolapso de material trombótico (6). Se obtuvieron adecuadamente expansión y aposición del stent en la bifurcación (7) y en su borde distal en el tercio proximal de la rama descendente posterior (8).

fenómeno.² En la ausencia de documentación angiográfica, un IAM que esté relacionado a la documentación de isquemia aguda en un territorio previamente tratado, independientemente del tiempo transcurrido de la ICP, configura el diagnóstico de trombosis probable del stent.² Aunque estos criterios tengan el objetivo de aumentar la captación de eventos adversos relacionados a stents coronarios implantados previamente, su utilización no permite distinguir si la presencia del evento está realmente relacionada al dispositivo en cuestión o si está asociada con la progresión de la enfermedad aterosclerótica fuera del segmento tratado.

En el presente relato, exhibimos el caso de una paciente que desarrolló IAM en la pared inferior 8 años después de haber sido tratada con implante de 2 stents no farmacológicos en la CD. Aunque la angiografía mostrara oclusión de la arteria con imagen de trombo en el interior del stent previamente implantado, el diagnóstico

de trombosis muy tardía fue rechazado por los hallazgos obtenidos en la evaluación invasiva con la OCT. La OCT reveló que la trombosis coronaria se debió a la inestabilidad de un largo segmento de placas ricas en lípidos ubicadas distalmente al segmento tratado – y no un accidente relacionado al stent.

Se debe tener en claro que la aterosclerosis coronaria es una enfermedad difusa y progresiva, y que el tratamiento de determinada estenosis coronaria no altera la historia natural de la enfermedad aterosclerótica. Estenosis no obstructivas y/o no causadoras de isquemia en sitios remotos al tratado, al momento del procedimiento índice, pueden progresar, en el futuro, hacia estenosis de alto grado con recidiva de la angina o pueden provocar inestabilidades, generando trombosis e IAM.³ En un análisis de 1.228 pacientes tratados con stents no farmacológicos, Cutlip et al.⁴ demostraron que los eventos relacionados al stent predominaron el primer año tras su implante, tornándose considerablemente más raros entre

el segundo y quinto año, momento en que los eventos relacionados a la historia natural de la enfermedad aterosclerótica en otros sitios sobresalieron. Recientemente, Leon et al.⁵ condujeron un análisis conjunto de los estudios TAXUS I, II,⁴ IV y V, en que 1.400 pacientes tratados con el stent liberador de paclitaxel Taxus Express® (Boston Scientific Corp., Natick, Estados Unidos) fueron comparados con 1.397 pacientes tratados con stents no farmacológicos. Mientras la razón de riesgo anualizada para la incidencia de revascularización del vaso tratado el primer año fue significativamente menor en los pacientes tratados con el stent Taxus® (11,2% frente a 20,4%; $p < 0,0001$), las tasas de revascularización del vaso tratado, fuera del segmento tratado previamente, fueron relativamente constantes (cerca del 2% al año), entre el segundo y quinto años de seguimiento, y no significativamente diferentes entre los pacientes tratados con stents Taxus® o no farmacológicos (3,3% frente a 3,8%; $p = 0,21$), más consistente con la progresión natural de la enfermedad que un efecto específico relacionado a los stents.⁵

Aunque la angiografía coronaria sea suficiente, en la mayoría de las veces, para diferenciar la reestenosis intra stent de la progresión de la aterosclerosis fuera del segmento tratado en pacientes estables, el presente caso ilustró la dificultad de hacer el diagnóstico angiográfico en el escenario de la trombosis aguda. Mismo después de la obtención del flujo TIMI 3 con la tromboaspiración, el luminograma angiográfico no permitió que determináramos el origen de la trombosis coronaria. La documentación de la oclusión trombótica en el interior del stent, en conjunto con un largo segmento de la enfermedad aterosclerótica distal, con áreas de ectasia y estenosis, además de la considerable carga de trombo residual, constituyó un factor de confusión adicional y resaltó la importancia de la complementación diagnóstica con un método de imagen invasivo.

En este contexto, la OCT tiene rol decisivo y superior a los estudios de imagen existentes. Además de ser el único método de imagen capaz de evaluar con precisión el grado de cicatrización de las astas de los stents,^{6,7} la OCT también posibilita la exacta caracterización de los componentes de la placa aterosclerótica y sus aspectos morfológicos. Particularmente en el escenario del síndrome coronario agudo, la OCT posee alta sensibilidad (94%) y especificidad (92%) para detección de placas lipídicas,⁸ además de ser la única modalidad de imagen *in vivo* capaz de cuantificar precisamente el espesor de la capa fibrosa⁹ y detectar la presencia de inflamación con agregados de macrófagos,¹⁰ aspectos morfológicos fundamentales para la caracterización del fibroateroma de capa fina – identificada como la “placa vulnerable”, que más frecuentemente lleva a la ruptura y la oclusión coronaria aguda.^{11,12} Con el auxilio de la OCT, verificamos que el stent se encontraba cicatrizado, con todo sus puntales homogéneamente cubiertos por un tejido de características ópticas normales. En contrapartida, identificamos un largo (~ 30 mm) segmento de placas ricas en lípidos, con capa fibrosa fina y múltiples

puntos de ruptura a lo largo de su trayecto, ocasionando la formación de gran carga trombótica, que se acumuló en el tramo superior, ocluyendo el flujo coronario en el interior del stent previamente existente. De forma contundente y en consonancia con la literatura previa,^{13,14} la trombosis coronaria ocurrió por rupturas de la placa en segmentos lipídicos no estenóticos, no afectando el punto de mayor estrechamiento, que presentaba una placa fibrótica con integridad preservada.

Una vez que se definió la etiología, la OCT también fue muy útil para la evaluación de la extensión de la enfermedad y la identificación de las regiones de referencia con el objetivo de lograr el posicionamiento seguro de los bordes de los stents. Es importante mencionar que la seguridad de la adecuada y consolidada cicatrización del stent implantado 8 años antes permitió tratar solamente el segmento distal del vaso, sin cubrir el stent previo con un nuevo stent, práctica que posiblemente no habría sido realizada si dependiera únicamente de la evaluación angiográfica.

Durante la ICP primaria en el IAM, son prácticas corrientes el implante de stents con presiones de insuflación bajas/moderadas y la menor utilización de post dilatación, con el objetivo de minimizar la incidencia del fenómeno de *no reflow*, lo que justifica, en parte, la mayor frecuencia de mala aposición aguda en el IAM, en comparación con la ICP en pacientes estables.¹⁵ En el presente caso, la OCT permitió conocer de antemano las dimensiones reales del lumen vascular a lo largo de todo el segmento, comprender el tipo de placa subyacente, y evaluar la cantidad y la ubicación de los trombos residuales. Con esas informaciones pudimos ser más “agresivos” en la selección de los diámetros de los stents y balones utilizados durante el procedimiento, con el objetivo de maximizar la expansión de los stents implantados, en conformidad con las dimensiones vasculares, y evitar eventuales malas aposiciones de sus astas. La utilización de un stent largo de 4,0 mm de diámetro y la realización de múltiples post dilataciones con balones de diferentes diámetros en sitios seleccionados a lo largo del segmento tratado, incluyendo un balón de 5,0 mm de diámetro para optimización de la región central del stent posicionada bajo la ectasia del vaso, seguramente no habrían sido las estrategias adoptadas si hubiéramos guiado el procedimiento solamente por la angiografía. La contrapartida para tal práctica es el mayor riesgo para la ocurrencia de *no reflow*. A fin de minimizar ese riesgo, agregamos un inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa al esquema antitrombótico, maximizamos la selección de los tamaños de los stents en relación al tamaño del vaso, y realizamos post dilataciones focales, con balones cortos, en los segmentos del vaso que discrepaban con relación al tamaño nominal del stent utilizado, además de evitar manipulaciones excesivas en los sitios con mayor carga de trombo residual. Esa estrategia nos permitió obtener una adecuada expansión y aposición de las astas de los stents a lo largo de todo el segmento tratado, a expensas de un corto segmento de prolapso de material trombótico por entre las astas del stent,

pero sin prejuicio del flujo epicárdico. El éxito de esta estrategia quedó evidenciado por la completa regresión del supradesnivel del segmento ST 30 minutos después del procedimiento y por la ausencia de aquinesia en la pared afectada en el ecocardiograma, realizado el segundo día.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

REFERENCIAS

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37): 2541-619.
2. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
3. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet*. 2010;375(9716):763-72.
4. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulka S, Massaro J, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*. 2004; 110(10):1226-30.
5. Leon MB, Allocco DJ, Dawkins KD, Baim DS. Late clinical events after drug-eluting stents: the interplay between stent-related and natural history-driven events. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(6):504-12.
6. Murata A, Wallace-Bradley D, Tellez A, Alviar C, Aboodi M, Sheehy A, et al. Accuracy of optical coherence tomography in the evaluation of neointimal coverage after stent implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):76-84.
7. Templin C, Meyer M, Muller MF, Djonov V, Hlushchuk R, Dimova I, et al. Coronary optical frequency domain imaging (OFDI) for in vivo evaluation of stent healing: comparison with light and electron microscopy. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1792-801.
8. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlenker KH, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106(13):1640-5.
9. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, et al. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. *Am Heart J*. 2006;152(4):755 e1-4.
10. Tearney GJ, Yabushita H, Houser S, Aretz HT, Jang IK, Schlenker KH, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003;107(1):113-9.
11. 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.
12. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;44(5):349-56.
13. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988; 78(5 Pt 1):1157-66.
14. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-71.
15. Guo N, Maehara A, Mintz GS, He Y, Xu K, Wu X, et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. *Circulation*. 2010;122(11):1077-84.