

Artículo Original

Influencia del Score de Calcio en la Gravedad de Lesiones Coronarias Moderadas Evaluadas por Ultrasonido Intracoronario

Felipe Silva Yared¹, Eduardo Missel², Gilson A. Yared³, Adroaldo Yared⁴, Fabio Rocha⁵,
Guilherme S. Yared⁶, Vinicius Seleme⁷, Francisco A. D. Costa⁸

RESUMEN

Introducción: El área luminal mínima (ALM), obtenida por el ultrasonido intracoronario (USIC), es predictor de eventos en pacientes con lesiones de moderada gravedad, identificadas en la angiografía coronaria. Por otro lado, la presencia de calcio es predictor de estabilidad de las lesiones. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de la cantidad total de calcio coronario, obtenido por la tomografía computarizada cardíaca (TCC), en la gravedad de lesiones moderadas, evaluadas por medio de USIC. **Métodos:** Realizamos USIC de 27 lesiones moderadas, en una serie consecutiva de 22 pacientes con indicación para el procedimiento, y que tenían TCC previa. Fueron obtenidas medidas de la ALM, carga de placa y porcentaje de área de estenosis. **Resultados:** Los pacientes eran, la mayoría, del sexo masculino (85%), con edad de 60 ± 9 años y 41% eran diabéticos. Observamos correlación significativa entre ALM y el score de calcio total ($r=0,67$; $P=0,002$), pero no hubo correlación entre el score de calcio total y la carga de placa ($r=0,02$; $P=0,93$) o el porcentaje de área de estenosis ($r=0,3$; $P=0,32$). Los predictores independientes de la ALM en el análisis multivariado fueron edad ($P=0,02$), índice de masa corporal ($P=0,01$), diabetes ($P=0,02$), dislipidemia ($P=0,02$), proteína C-reactiva ultrasensible ($P=0,02$), glicemia ($P=0,02$), Colesterol HDL ($P=0,02$), triglicéridos ($P=0,02$), fracción de eyeccción del ventrículo izquierdo $<50\%$ ($P=0,02$) y score de calcio total ($P=0,03$). **Conclusiones:** El score de calcio total presenta correlación positiva con la ALM en arterias coronarias, sugiriendo que mayor cantidad de calcio en el árbol coronario implica lesiones ateroscleróticas moderadas con mayores áreas luminas al USIC.

DESCRIPTORES: Enfermedad arterial coronaria. Vasos coronarios. Calcinosis. Ultrasonido.

ABSTRACT

Influence of Calcium Score on the Severity of Moderate Coronary Lesions Evaluated by Intravascular Ultrasound

Background: The minimal luminal area (MLA) measured by intravascular ultrasound (IVUS) is a predictor of cardiovascular events in patients with angiographically moderate lesions. On the other hand, the presence of calcium is a predictor of lesion stability. The objective of this study is to evaluate the influence of the total amount of coronary calcium, obtained by multislice CT scanner (MDCT), on the severity of moderate lesions as assessed by IVUS. **Methods:** IVUS was performed in 27 moderate lesions in a consecutive series of 22 patients with indication for the procedure who had a previous MDCT. Measurements of the minimal luminal area (MLA), plaque burden and percentage area stenosis were obtained. **Results:** Most patients were male (85%), with mean age of 60 ± 9 years and 41% were diabetic. A significant correlation was observed between the MLA and total calcium score ($r = 0.67$; $P = 0.002$), but there was no correlation between the total calcium score and plaque burden ($r = 0.02$; $P = 0.93$) or percentage area stenosis ($r = 0.3$; $P = 0.32$). Independent predictors of MLA in the multivariate analysis were age ($P = 0.02$), body mass index ($P = 0.01$), diabetes ($P = 0.02$), dyslipidemia ($P = 0.02$), high-sensitive C-reactive protein ($P = 0.02$), glucose ($P = 0.02$), HDL-cholesterol ($P = 0.02$), triglycerides ($P = 0.02$), left ventricular ejection fraction $< 50\%$ ($P = 0.02$) and total calcium score ($P = 0.03$). **Conclusions:** The total calcium score correlates positively with MLA in coronary arteries, suggesting that a large calcium burden in the coronary tree is related to angiographically moderate lesions with larger luminal areas at IVUS.

DESCRIPTORS: Coronary artery disease. Coronary vessels. Calcinosis. Ultrasonics.

¹ Médico cardiólogo de la Clínica Fisicor. Curitiba, PR, Brasil.

² Médico cardiólogo intervencionista y coordinador de Intervenciones Coronarias del Instituto de Neurología de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.

³ Médico cardiólogo, director técnico de la Clínica Fisicor. Curitiba, PR, Brasil.

⁴ Médico cardiólogo, director clínico de la Clínica Fisicor. Curitiba, PR, Brasil.

⁵ Médico radiólogo del Instituto de Neurología de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.

⁶ Médico cardiólogo de la Clínica Fisicor. Curitiba, PR, Brasil.

⁷ Médico residente de Clínica Médica del Hospital de Clínicas de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.

⁸ Médico, jefe de Cirugía Cardíaca del Instituto de Neurología de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.

Correspondencia: Felipe Silva Yared. Av. Visconde de Guarapuava, 5.045 – Batel – Curitiba, PR, Brasil – CEP 80240-010
E-mail: feyared@hotmail.com

Recibido: 3/3/2013 • Aceptado: 26/5/2013

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es de extrema importancia en la sociedad contemporánea por la ofensiva epidémica verificada en los países desarrollados y en desarrollo. La evaluación de la EAC con métodos complementarios es de fundamental importancia para estratificar pacientes en la prevención primaria y secundaria.

Varios avances en los últimos años intensificaron la precisión de esos métodos en la evaluación de la EAC. La tomografía computarizada cardíaca ha sido utilizada como una técnica no invasiva en el rastreo de la EAC y en la detección de calcificaciones coronarias. El score de calcio es un índice cuantitativo de calcio arterial coronario total detectado por la tomografía computarizada.¹ Por otro lado, entre las modalidades invasivas, el ultrasonido intracoronario (USIC) es un método establecido con buena precisión en la evaluación de la gravedad de las estenosis coronarias, y el área luminal mínima ha demostrado tener valor pronóstico.²

El objetivo de este estudio fue evaluar cual es la influencia de la cantidad total de calcio en las coronarias, detectado por la tomografía computarizada, sobre la gravedad de lesiones moderadas, examinadas por medio de USIC.

MÉTODOS

Protocolo del estudio y definiciones

Entre agosto del 2007 y abril del 2011, 22 pacientes con indicación de USIC para evaluar lesiones moderadas detectadas en la angiografía fueron incluidos en este registro prospectivo. Fueron examinadas 27 lesiones coronarias *de novo*, en vasos nativos, con diámetro de estenosis entre 40% y 69%, por estimativa visual, en uno o más vasos, que pudieran ser cruzadas por un catéter de USIC, en el momento del examen diagnóstico o inmediatamente antes de la intervención coronaria percutánea, con la consiguiente realización de medidas del área luminal mínima. Todos los pacientes tenían tomografía computarizada cardíaca pre procedimiento, identificando las lesiones, su gravedad y el score de calcio, medido de acuerdo con la escala de Agatston. Los comités de ética de las instituciones participantes aprobaron el protocolo y el consentimiento informado fue obtenido de todos los participantes.

Protocolo de obtención de imágenes y análisis de los datos

Se realizaron angiografías coronarias de acuerdo con las técnicas ya consagradas³ y estándar en el Servicio de Hemodinamia del Instituto de Cardiología Ecoville/Instituto de Neurología de Curitiba (INC). Un catéter de USIC Atlantis (Clearview, Boston Scientific, Boston, Estados Unidos) de 40 MHz fue posicionado distal a la lesión y retrocedido a 0,5 mm/Segundo hasta la referencia proximal. Los contornos de la membrana elástica externa, placa+media y lumen se generaron por medio del análisis *on line* del corte tomográfico referente al área luminal mínima, y fueron calculadas el área de

placa+media (área de la membrana elástica externa - área luminal mínima) y la carga de placa (área de placa+media / área luminal mínima).

Las tomografías computarizadas fueron realizadas en aparatos LightSpeed VCT XT con 64 columnas de detectores (GE Healthcare, Milwaukee, Estados Unidos) en el INC/CETAC (Centro de Diagnóstico por Imagen). Para la adquisición del score de calcio fue necesaria una pausa inspiratoria media de cerca de 15 segundos, de acuerdo con el protocolo de Agatston et al.⁴ Los parámetros para la adquisición del score de calcio fueron: velocidad de rotación del tubo de 0,75 segundo, colimación de los detectores 4 por 3 mm, voltaje del tubo de 120 kV, y corriente del tubo de 300 mA. Los scores de calcio total fueron obtenidos para cada paciente. En el análisis de las imágenes de score de calcio utilizamos la medida del score de Agatston. También analizamos el score de calcio del vaso-blanco, definido como el score de calcio de la arteria analizada.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el software StatView 5.0.1 (SAS Institute, Cary, Estados Unidos). Las variables categóricas fueron expresadas por números y porcentajes y comparadas utilizando el test chi-cuadrado. Se reportaron variables continuas como media y desviación estándar y comparadas con el test *t* de Student no pareado. Fue utilizada regresión lineal para determinar la relación entre variables continuas. La regresión multivariable en etapas se utilizó para identificar predictores del área luminal mínima, y se calcularon coeficientes estandarizados (β) para cuantificar la importancia de cada variable independiente en el modelo final. Valores de $P<0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Características demográficas y de las lesiones

Las características demográficas y de las lesiones están descritas en la Tabla 1. Los pacientes presentaron edad de 60 ± 9 años, siendo 85% del sexo masculino y 41% diabéticos. El vaso más frecuentemente evaluado fue la arteria descendente anterior (55%) y el diámetro de estenosis de las lesiones fue de $60 \pm 6\%$ por la angiografía (estimativa visual).

Análisis con USIC y score de calcio

Los parámetros de USIC y score de calcio están descritos en la Tabla 2. El área luminal mínima de las lesiones analizadas fue de $5,08 \pm 2,4 \text{ mm}^2$. La media del score de calcio total fue de 444 ± 138 . La regresión simple univariable reveló asociación del área luminal mínima con el score de calcio total ($r=0,67$; $P=0,002$) y con el score de calcio del vaso-blanco ($r=0,59$; $P=0,003$) (Figura). La carga de placa y el porcentaje de área de estenosis no presentaron asociación significativa con el score de calcio total.

TABLA 1
Características demográficas y de las lesiones

	N= 22 pacientes/ 27 lesiones
Edad, años	60 + 9
Sexo masculino, n (%)	23 (85)
Diabetes, n (%)	11 (41)
Fumadores, n (%)	1 (4)
Dislipidemia, n (%)	23 (85)
Hipertensión, n (%)	20 (74)
Historia familiar de enfermedad arterial coronaria, n (%)	8 (30)
Infarto agudo de miocardio previo, n (%)	3 (11)
Medicamentos, n (%)	
Betabloqueadores	17 (63)
Estatinas	24 (89)
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	14 (52)
Vaso blanco, n (%)	
Arteria descendente anterior	15 (55)
Arteria circunfleja	4 (15)
Arteria coronaria derecha	8 (30)

TABLA 2
Parámetros de ultrasonido intracoronario y score de calcio

	n = 27
Ultrasonido intracoronario	
Diámetro luminal mínimo, mm ²	2,33 + 0,6
Área luminal mínima, mm ²	5,08 + 2,4
Área de la membrana elástica externa, mm ²	13,74 + 6,3
Área de la placa+média, mm ²	8,98 + 5,5
Carga de placa, %	59 + 16
Score de calcio	
Total	444 + 138
Vaso-blanco	227 + 83
Arteria descendente anterior	165 + 54
Arteria coronaria derecha	273 + 101
Arteria circunfleja	42 + 24

Cuando los grupos fueron separados de acuerdo con valores de área luminal mínima >4 mm² y comparados con pacientes presentando área luminal mínima ≤ 4 mm² no hubo diferencia significativa en el score de calcio total (619 ± 872 vs. 189 ± 280 ; P=0,12) y en el score de calcio del vaso-blanco (302 ± 475 vs. 83 ± 111 ; P=0,21).

Predictores independientes del área luminal mínima

La regresión multivariable en etapas fue realizada para identificar predictores independientes del área luminal mínima, incluyendo factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (edad, diabetes, dislipidemia, índice de masa corporal, proteína C-reactiva ultrasensible), parámetros de perfil lipídico (Colesterol HDL, triglicéridos), glucemia, fracción de eyeción del ventrículo izquierdo y score de calcio total. Hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, historia familiar, síndrome coronario agudo, Colesterol LDL y uso de estatinas, betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no alcanzaron correlación significativa para entrar en el modelo. El modelo final predictor del área luminal mínima fue compuesto por fracción de eyeción del ventrículo izquierdo $<50\%$ (coeficiente=-10,81; P=0,02), proteína C-reactiva ultrasensible (coeficiente=10,67; P=0,02), glucemia (coeficiente=-10,09; P=0,02), índice de masa corporal (coeficiente=-8,17; P=0,01), Colesterol HDL (coeficiente=7,31; P=0,02), diabetes (coeficiente =-6,45; P=0,02), score de calcio total (coeficiente=2,93; P=0,03), edad (coeficiente=-2,69; P=0,02), triglicéridos (coeficiente=-2,54; P=0,02) y dislipidemia (coeficiente=1,80; P=0,02) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar, en pacientes con lesión moderada a la angiografía, si el score de calcio total podría identificar pacientes con menores áreas luminales. Como ya mencionamos, esa correlación se reveló positiva: pacientes con mayores cantidades de calcio presentaron mayores áreas luminales mínimas por el USIC, levantando la hipótesis de que el calcio, en el ámbito de la prevención secundaria es un posible factor de estabilidad.

Score de calcio de la lesión y área luminal mínima

La presencia de calcio coronario tiene correlación con la presencia y la extensión de la aterosclerosis coronaria.⁵ De esta forma, en la prevención primaria, la ausencia de calcio en la coronaria excluye la presencia de estenosis significativa luminal, con alto valor predictivo. Sin embargo, de manera paradójica dado que grandes cargas de placa no necesariamente están asociadas a estrechamiento luminal hemodinámicamente relevante, la detección de gran cantidad de calcio en la coronaria no implica necesariamente la presencia de estenosis significativa.^{6,7} Por lo tanto, el hallazgo de calcificación coronaria acentuada, por sí solo, no es indicación para angiografía invasiva.

Ya en el escenario de la prevención secundaria, el papel de la cuantificación de calcio en el árbol coronario no está bien establecido. De acuerdo con el concepto propuesto de que el grado de calcificación de una lesión coronaria no es obligatoriamente un marcador del grado de gravedad, fue demostrado, en un estudio clásico de Mintz et al., que correlacionó la extensión de la calcificación de la lesión medida en arcos de calcio por el USIC, a otros parámetros

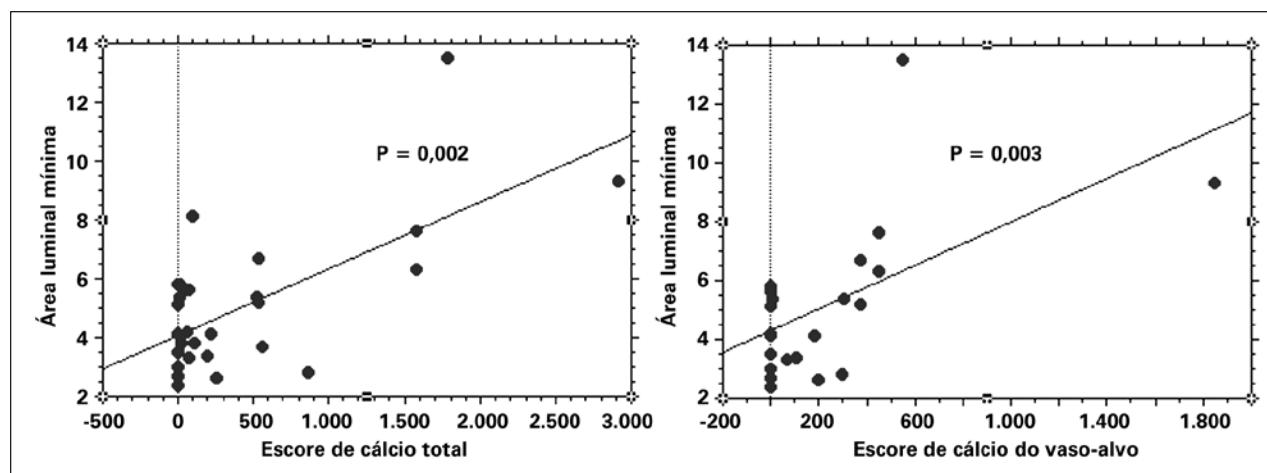


Figura - Relación significativa entre área luminal mínima y el score de calcio total ($r=0,67$; $P=0,002$) y el score de calcio del vaso-blanco ($r=0,59$; $P=0,003$).

TABLA 3
Predictores independientes del área luminal mínima en el análisis multivariado

	Coeficiente estandarizado	t	P
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50%	-10,81	6,25	0,02
Proteína C-reactiva ultrasensible	10,67	6,29	0,02
Glucemia	-10,09	6,14	0,02
Índice de masa corporal	-8,17	7,48	0,01
Colesterol HDL	7,31	6,54	0,02
Diabetes	-6,45	7,75	0,02
Score de calcio total	2,93	5,54	0,03
Edad	-2,69	5,74	0,02
Triglicéridos	2,54	5,74	0,02
Dislipidemia	1,80	6,32	0,02

Regresión múltiple en etapas. Hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, historia familiar, síndrome coronario agudo, Colesterol LDL y uso de estatinas, betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no alcanzaron correlación significativa para entrar en el modelo.

detectables por el método (tales como carga de placa y área luminal mínima), que no tenían correlación significativa de la cantidad de calcio con el grado de compromiso del lumen.

Entretanto, estudios recientes correlacionaron el área de la placa aterosclerótica detectada por la histopatología y el área luminal mínima medida por el USIC con el score de calcio de la lesión, siendo encontrados resultados discrepantes en nuestros hallazgos.⁸⁻¹² Los autores determinaron que el área de placa de la lesión tiene correlación positiva con el score de calcio de la lesión, mientras el área luminal mínima por el USIC tiene correlación inversa con el score de calcio de la lesión.¹³ Es importante destacar que nuestro estudio utilizó parámetros distintos de los anteriores: el score de calcio fue medido en toda la arteria-blanco y en la totalidad del árbol coronario, pudiendo explicar la discrepancia en los hallazgos.

Adicionalmente, el score de calcio de la lesión aun es una variable experimental, sin validación clínica e influencia definida en el pronóstico, diferente del score de calcio de Agatston, un predictor reconocido de eventos clínicos, bien como el área luminal mínima de la lesión. Fue demostrado previamente que el área luminal mínima tiene influencia en el pronóstico: áreas luminares mínimas al USIC $\leq 4 \text{ mm}^2$ en lesiones angiográficamente moderadas (30-59% de estenosis luminal)¹⁴ tienen más chance de causar eventos cardíacos futuros. Recientemente, Stone et al.¹⁵ demostraron, en estudio prospectivo incluyendo 679 pacientes sometidos a captación de imágenes intracoronarias de las tres arterias epicárdicas, que las lesiones asociadas con eventos recurrentes en 3 años presentaron significativamente uno o más de los siguientes parámetros en comparación con las lesiones no causantes de eventos: carga de placa $\geq 70\%$ [hazard ratio (HR)=5,03, intervalo de confianza de 95% (IC 95%) 2,51 a 10,11;

$P<0,001$], área luminal mínima $<4 \text{ mm}^2$ (HR=3,21, IC 95% 1,61 a 6,42; $P=0,001$) o ser clasificados como fibroateromas de capa fibrótica fina por la histología virtual (HR=3,35, IC 95% 1,77 a 6,36; $P<0,001$). Esos hallazgos recientes refuerzan la importancia de medir el área luminal, así como también estudiar la composición de la placa aterosclerótica en la tentativa de identificar, en carácter de investigación, lesiones con potencial para causar eventos cardíacos futuros.

De esta forma, reuniendo los conceptos de calcificación coronaria y área luminal mínima, se puede afirmar que, en la prevención primaria, una mayor carga de calcio coronario total está asociada a mayor probabilidad de lesiones significativas, y la ausencia de calcio tiene alto valor predictivo negativo para eventos futuros. En el escenario de la prevención secundaria, el valor de la cuantificación del calcio es menos claro. La presencia de lesiones altamente calcificadas puede ser predictor de estabilidad, como ha sido demostrado en estudios previos tanto histopatológicos¹⁶ como de histología virtual^{17,18}. Nuestros hallazgos de que mayores cantidades de calcio coronario implican lesiones moderadas con mayores áreas luminales, están de acuerdo con dichos resultados.

Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene limitaciones. La falta de una evaluación seriada con USIC para analizar la regresión/progresión de la placa, limita las conclusiones del mismo. Al ser un estudio observacional, no longitudinal, no pudo deducir conclusiones referentes a la progresión/regresión de la placa y su relación con el score de calcio. Adicionalmente, como el estudio fue realizado con una muestra pequeña de pacientes, serían necesarios estudios en mayor escala, para confirmar esos hallazgos.

CONCLUSIONES

En una muestra de pacientes portadores de EAC conocida, el score de calcio total presentó correlación positiva con el área luminal mínima de la lesión. Nuestros hallazgos de que la mayor cantidad de calcio en el árbol coronario implica menor gravedad de las lesiones moderadas evaluadas por el USIC, corrobora el concepto de que el proceso de calcificación en la enfermedad aterosclerótica, en el ámbito de la prevención secundaria, puede ser un factor de estabilidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararon no haber conflicto de intereses relacionado a este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(2):E1-42.
2. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1756-824.
3. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ, et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(8):2170-214.
4. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15(4):827-32.
5. Marano R, Bonomo L. Coronary artery calcium score: has anything changed? *Radiol Med*. 2007;112(7):949-58.
6. Mintz GS, Pichard AD, Popma JJ, Kent KM, Satler LF, Bucher TA, et al. Determinants and correlates of target lesion calcium in coronary artery disease: a clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2): 268-74.
7. Frick M, Karakolcu F, Gschmitzter H, Alber HF, Stoeger A, Obrist P, et al. Calcium score as assessed by multi-slice computed tomography does not predict maximum plaque burden: an in vitro study. *Heart*. 2004;90(9):1057-8.
8. Okabe T, Mintz GS, Weigold WG, Roswell R, Joshi S, Lee SY, et al. The predictive value of computed tomography calcium scores: a comparison with quantitative volumetric intravascular ultrasound. *Cardiovasc Revasc Med*. 2009;10(1): 30-5.
9. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Greigoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):126-33.
10. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. *Circulation*. 1995;92(8):2157-62.
11. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol*. 2002;89(6):757-60.
12. Bielak LF, Rumberger JA, Sheedy PF 2nd, Schwartz RS, Peyer PA. Probabilistic model for prediction of angiographically defined obstructive coronary artery disease using electron beam computed tomography calcium score strata. *Circulation*. 2000;102(4):380-5.
13. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, Carr JJ, Detrano R, Bluemke DA. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(10):1175-83.
14. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation*. 1999;100(3):256-61.

15. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):226-35.
16. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol.* 2002;15(6):439-46.
17. Missel E, Mintz GS, Carlier SG, Sano K, Qian J, Kaple RK, et al. Necrotic core and its ratio to dense calcium are predictors of high-risk non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;101(5):573-8.
18. Missel E, Mintz GS, Carlier SG, Qian J, Shan S, Castellanos C, et al. In vivo virtual histology intravascular ultrasound correlates of risk factors for sudden coronary death in men: results from the prospective, multi-centre virtual histology intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J.* 2008;29(17):2141-7.