

## Frecuencia de Rupturas Agudas de Placas y Fibroateromas de Capa Fina en Locales de Estenosis Máxima

Fabio Tavora, Nathaniel Cresswell, Ling Li, David Fowler, Allen Burke

Armed Forces Institute of Pathology, University of Maryland

### Resumen

**Fundamento:** Pocos estudios de autopsia relacionan locales de fibroateromas de capa fina (FCF) a locales de ruptura aguda de placas en arterias responsables, y locales de estrechamiento máximo en arterias no responsables.

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio fue cuantificar y localizar la frecuencia de FCF con relación a los locales de estenosis máxima en placas ateroscleróticas.

**Métodos:** Estudiamos 88 corazones en víctimas de muerte súbita debido a un trombo coronario sobrepuesto a ruptura aguda de la placa. Fibroateromas de capa fina fueron definidos como capa fibrosa < 65 micrones sobrepuestos a un núcleo necrótico. El porcentaje de estrechamiento luminal fue determinado en los locales de ruptura de placa y fibroateromas de capa fina.

**Resultados:** El estudio estuvo compuesto por 81 hombres y 7 mujeres con edad promedio de 50 años  $\pm$  9 SD. La ruptura de la placa se dio en el local de estrechamiento luminal máximo en el 47% de las arterias responsables. Se observó la presencia de FCFs en 67 corazones (83%). De ese número, 49 (73%) mostraban FCFs en la arteria responsable; 17 (25%) sólo en la arteria responsable, 32 (48%) en la arteria responsable y en la arteria no responsable, y 18 (27%) sólo en una arteria no responsable. En arterias no responsables, los FCFs representaron el local máximo de la estenosis en el 44% de las arterias. El local de la ruptura aguda fue el local del estrechamiento luminal máximo en los vasos involucrados en el 47% de corazones de pacientes próximos al óbito debido a la ruptura de la placa.

**Conclusión:** Estos datos pueden sugerir que el estrechamiento luminal no es un marcador confiable para FCF. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 145-151)

**Palabras clave:** Aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, ruptura cardíaca, estenosis coronaria.

### Introducción

El fibroateroma de capa fina (FCF) se considera la lesión precursora de la ruptura aguda de la placa, y fue definido como un fibroateroma con capa fibrosa mayor que 65 micrones<sup>1</sup>. Los números de fibroateromas de capa fina fueron descritos en diversos estudios de autopsia<sup>2-5</sup>. La obtención de imagen de los FCFs no es viable por métodos de rutina debido a la falta de resolución, aunque diversos abordajes investigativos estén siendo estudiados para identificar FCFs en arterias coronarias<sup>6-14</sup>.

La relación entre estenosis de placas subyacentes y áreas de estrechamiento luminal máximo que comparen los locales de ruptura y FCFs no fue estudiada a fondo en autopsia. Aunque el estrechamiento máximo sea frecuentemente el local de la ruptura de la placa o FCF en una determinada arteria, todavía no se sabe la frecuencia

con la cual esas lesiones ocupan la lesión más severa en términos de angiografía.

Estudiamos una serie de corazones con ruptura aguda de la placa para determinar la frecuencia con la cual rupturas agudas constituyen el local del estrechamiento luminal máximo en una determinada arteria (arteria responsable), y la frecuencia con la cual el FCF es el local del estrechamiento luminal máximo en arterias no responsables.

### Métodos

Los corazones fueron examinados en consulta de un Instituto Médico Legal. Se seleccionaron casos de muerte súbita cardíaca en base a la presencia de ruptura aguda de la placa con trombo luminal. Se seccionaron arterias epicárdicas en serie en intervalos de 3 mm y aquellas con arteriosclerosis visibles fueron incrustadas en parafina después de la fijación. Se estudiaron microscópicamente un promedio de  $36 \pm 23$  segmentos en cada corazón. Ruptura aguda de la placa y fibroateroma de capa se definieron como se describió anteriormente<sup>1</sup>. Específicamente, el fibroateroma de capa fina denotó la presencia de núcleo necrótico con capa fibrosa sobrepuesta, que medía  $\leq 65$  micrones de espesor. La estenosis

Correspondencia: Fabio Tavora •

6825 16<sup>th</sup> St NW, Washington, DC, 20306

E-mail: ftavora@gmail.com

Artículo recibido el 30/06/09; revisado recibido el 07/08/09; aceptado el 20/08/09.

de los locales de ruptura de la placa adyacente no incluyó la trombosis mural. La estenosis se determinó por planimetría computarizada en la mayoría de los casos (cámara SPOT® Insight Digital montada en microscopio Olympus BX41), tras coloración de las fibras elásticas alrededor de la lámina elástica interna mediante coloración Movat pentacromo. Las mediciones incluyeron espesor mínimo de capa fibrosa, área de la lámina elástica interna, y área luminal. En casos de trombo, el área trombótica se excluyó; en otras palabras, sólo se midió la placa subyacente. La morfometría se realizó utilizando el software IPLab (Scanalytics, Inc., Fairfax, VA). Fue necesario un segmento desprovisto de núcleo necrótico para considerar un FCF o una ruptura aguda como una lesión distinta y no una placa contigua.

Se identificaron y midieron 5 tipos de placas en las 4 arteria mayores (tronco de la arteria coronaria izquierda, arteria descendente anterior y diagonales, arteria circunfleja y marginales izquierdas, y la arteria coronaria derecha): el local de la ruptura aguda; el local del estrechamiento máximo en la arteria responsable (caso no fuera el local de ruptura); FCFs proximales y distales al local de ruptura en la arteria responsable (2 como máximo); FCF con el mayor estrechamiento en las arterias no responsables (1 por arteria, máximo de 3 por corazón); y estrechamiento luminal máximo en las arterias no responsables con FCFs (máximo de 3 por corazón). Los 88 corazones fueron considerados en

la determinación de la frecuencia con la cual el local de la ruptura fue el local del estrechamiento luminal máximo en la arteria responsable y comparando el porcentaje de estenosis del local de ruptura tanto si era máximo como si no. FCFs en la arteria responsable se midieron proximal y distalmente al local de la ruptura para determinar la frecuencia de cada grupo y la frecuencia con la cual el FCF fue la lesión más próxima y más estrecha después de la ruptura (Tabla 1). FCFs en las arterias no responsables también se compararon de la misma forma a los locales de estrechamiento máximo (Tabla 2).

## Resultados

El estudio involucró 81 hombres y 7 mujeres. La edad promedio fue de 50 años (Tabla 3). El local más frecuente de ruptura aguda de la placa fue la arteria descendente anterior izquierda, seguida por la derecha (Tabla 3). 67 de los 88 corazones presentaban  $FCF \geq 1$ ; esos corazones formaron la base de nuestro estudio.

Rupturas de la placa estuvieron presentes en la arteria descendente anterior izquierda y ramas de 45 corazones, en la arteria coronaria derecha y rams de 27 corazones, arterias circunflejas y marginales izquierdas en 13 corazones, y en el tronco de la arteria coronaria izquierda en 3. La Figura 1 ilustra un ejemplo clásico de una trombosis aguda sobrepuesta a la ruptura de la placa. En 41 corazones, el estrechamiento

**Tabla 1 - FCFs en arterias responsables\***

	n	% total	N, local de estenosis máxima excluyendo local de ruptura (%)	% promedio de estrechamiento $\pm$ SD	Arteria involucrada
Proximal al local de ruptura	32	52	14 (43)	62 $\pm$ 20	ADAI 18 CI 4 ACD 10
Distal al local de ruptura	29	48	7 (24)	59 $\pm$ 25	API 2 ADAI 16 CI 3 ACD 8
Total	61	100	21 (34)	61 $\pm$ 23	

\*Sólo FCF con el mayor estrechamiento proximal o distal al local de ruptura incluido. FCF - fibroateroma de capa fina; ADAI - arteria descendente anterior izquierda; CI - circunfleja izquierda; ACD - arteria coronaria derecha.

**Tabla 2 - FCFs en arterias responsables\***

	n	% total	Promedio % de estrechamiento	Arteria involucrada
Proximal a la estenosis máxima	21	26	59 $\pm$ 19	ADAI 6 CI 6 ACD 9
Distal a la estenosis máxima	24	30	52 $\pm$ 21	ADAI 4 CI 8 ACD 12
Local de la estenosis máxima	36	44	75 $\pm$ 17	API 1 ADAI 11 CI 11 ACD 13
Total	81	100	64 $\pm$ 21	

\*Sólo FCF con el mayor estrechamiento proximal por arteria incluida. FCF - fibroateroma de capa fina; ADAI - arteria descendente anterior izquierda; CI - circunfleja izquierda; ACD - arteria coronaria derecha; API - tronco de la arteria coronaria izquierda.

**Tabla 3 - Datos demográficos de todos los pacientes por arteria responsable y frecuencia del fibroateroma de capa fina**

	N	M:F	Edad ± SD
Arteria responsable			
API	3	3:0	45 ± 5
ADAI/DI	44	41:3	49 ± 9
CI/OM	13	12:1	52 ± 12
ACD/APD	27	24:3	52 ± 11
Múltiples*	1	1:0	55
FCFs	67	61:6	50 ± 10
Ningún FCF	21	20:1	49 ± 7
Total	88	81:7	50 ± 9

\*Una trombosis oclusiva en la arteria descendente anterior proximal (ADAP) se utilizó para un análisis de datos posterior; había además una trombosis no oclusiva en la arteria coronaria derecha. API - tronco de la arteria coronaria izquierda; ADAI/DI - arteria descendente anterior izquierda o diagonal izquierda; CI/OM - arteria circunfleja izquierda u obtusa marginal; ACD/APD - arteria coronaria derecha o posterior descendente; FCF - fibroateroma de capa fina.

subyacente en el local de la ruptura fue el estrechamiento máximo en toda la arteria responsable; en 47 corazones, no fue el caso (Tabla 4). La diferencia promedio en el estrechamiento del área luminal entre el local de ruptura (excluyendo la trombosis) y el otro local de estrechamiento máximo fue del 18% tanto para el delta positivo como negativo (Tabla 4).

El estrechamiento luminal máximo estaba presente en la arteria responsable (la que presentaba la ruptura de la placa) en sólo el 36% de los corazones. El estrechamiento máximo medio en la arteria no responsable fue del  $81\% \pm 14$  vs  $77\% \pm 14$  en la arteria responsable ( $p = .06$  test pareado de T).

En 67 corazones con FCFs, 49 corazones presentaban  $\geq$  FCF en la arteria responsable con ruptura aguda, de esos corazones, 17 presentaban FCFs en otras arterias también, y 18 corazones presentaban FCFs sólo en las arterias no responsables (Tabla 5). El número promedio de FCFs en los 67 corazones con  $\geq$  FCF fue de  $1.8 \pm 1.6$  SD (Tabla 5). Las Figuras 2 y 3 muestran un FCF y un fibroateroma con capa fibrosa espesa, respectivamente.

El FCF fue más comúnmente encontrado en arterias descendentes anteriores izquierdas y diagonales (54), seguido por las arterias descendentes posteriores y derechas (52).

Había 4 FCFs en el tronco de la arteria coronaria izquierda, y 32 en la distribución circunfleja.

En la arteria responsable (la que presentaba la ruptura aguda), 32 FCFs eran proximales, y 29 distales al local de ruptura. No había diferencia significativa en el estrechamiento del área luminal (Tabla 1). En el 34% de los casos, el FCF era el local de estenosis máxima, con un 43% del área de estenosis máxima proximal al local de ruptura (Tabla 2).

En arterias no responsables (las que no presentaban ruptura aguda), 36 eran el local de estrechamiento luminal máximo, 21 eran proximales a una placa estable con estrechamiento máximo, y 24 eran distales (Tabla 2). La relación entre la estenosis en el local del FCF, estrechamiento máximo en las arterias responsables y no responsables o el local de ruptura (responsable) se presenta en la Tabla 6. Los locales de estenosis máxima tanto en las arterias responsables como en las arterias no responsables y la estenosis en el local de ruptura eran significativamente más estrechos que el promedio del porcentaje de estrechamiento luminal en los locales de FCF (Tabla 6).

## Discusión

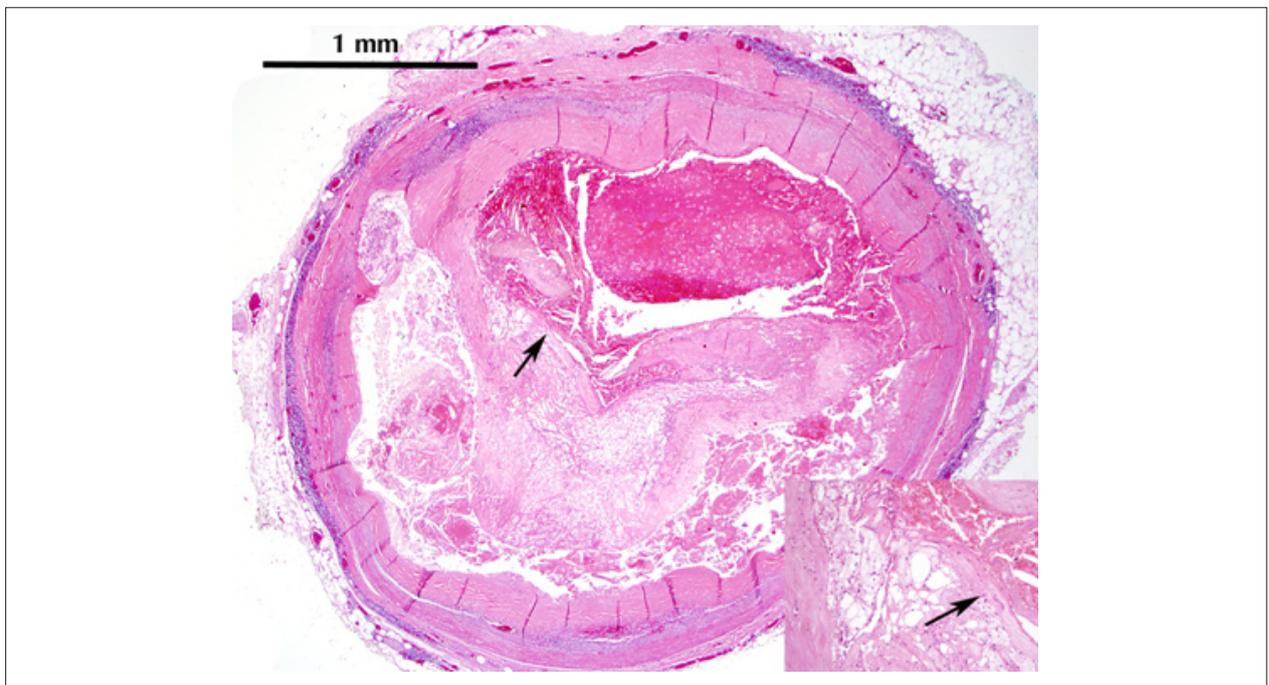
El presente estudio muestra que menos del 50% de las rupturas agudas ocurren en el local de estrechamiento luminal máximo, y que una proporción similar de FCFs está presente en los locales de estenosis máxima en las arterias no responsables. Estos resultados corroboran los estudios angiográficos que muestran que aunque los segmentos estrechados  $> 80\%$  están más propensos a la oclusión por ruptura presumida, las placas menos obstructivas acarrean más oclusiones por causa de su número bastante superior<sup>15</sup>. En el presente estudio, la presencia de FCF en un gran porcentaje de arterias no responsables sugiere que el grado de compromiso de las coronarias por el ateroma puede no ser un marcador confiable para la predicción del riesgo de muerte súbita, y que más que el estrechamiento luminal, la categorización específica de la morfología de la placa precisa ser evaluada por métodos de imagen. Los resultados presentados aquí, de que el FCF está presente en las áreas de estenosis de grado menor que la máxima son similares a los estudios angiográficos y de necropsia que mostraron que el riesgo de ruptura de la placa se correlaciona sólo ligeramente con el grado de estrechamiento luminal<sup>16</sup>.

Los FCFs están distribuidos, en nuestro estudio, de forma bastante uniforme a lo largo de las arterias coronarias, y sólo 18

**Tabla 4 - Rupturas de la placa, relación del estrechamiento luminal subyacente con estenosis máxima en la arteria responsable**

	n	% del total	% estrechamiento, local de ruptura subyacente	% estrechamiento, local de ruptura subyacente	Arterias
Estrechamiento máximo de la ruptura (placa subyacente)	41	47	81 ± 14	81 ± 14	ADAI 17 ACD 14 CI 9 API 3
Ruptura sin estrechamiento máximo	47	53	65 ± 14	65 ± 14	ADAI 28 ACD 13 CI 4

ADAI/DI - Arteria descendente anterior izquierda o diagonal izquierda; ACD - arteria coronaria derecha y posterior descendente; CI - circunfleja izquierda o ramas marginales; API - tronco de la arteria coronaria izquierda.



**Fig. 1** - Ruptura aguda de la placa, arteria coronaria descendente anterior izquierda. El pequeño aumento muestra una trombosis aguda sobrepuesta a un ateroma con ruptura en el hombre (flecha, figura principal y secundaria) y comunicación del trombo con el núcleo del ateroma. Hematoxilina y eosina, aumento original de 20x.

**Tabla 5** - Frecuencia y Localización de los FCFs en corazones con FCFs

	n	Promedio de FCFs, misma arteria	Promedio de FCFs, otras arterias	Promedio de FCFs, total
Sólo arteria responsable	17	1.3 ± 0.6	0	1.3 ± 0.6
Sólo diferentes arterias	18	0	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.6
Arterias responsables y diferentes	32	1.5 ± 0.7	2.0 ± 1.0	3.5 ± 1.4
Todas	67	0.8 ± 0.9	1.0 ± 1.1	1.8 ± 1.6

FCF - fibroateroma de capa fina.

de los 67 corazones presentaron FCFs apenas en las arterias no responsables, pero 50 de los 67 presentaron algunos FCFs en arterias no responsables. También demostramos que los números de FCFs proximales y distales a la lesión eran similares. Además de ello, sólo el 44% de los FCFs en arterias no responsables representaron los locales estrechamiento máximo, y los FCFs que no estaban en los locales de estrechamiento máximo estuvieron uniformemente distribuidos proximal y distalmente. Estos datos sugieren que por porcentaje de estenosis, sería difícil localizar los FCFs angiográficamente, debido a su distribución aleatoria por la circulación coronaria.

La mayoría de las trombosis coronarias está asociada a la ruptura de la placa, cuyo FCF generalmente se considera la lesión precursora<sup>16</sup>. Aunque el FCF sea sinónimo del concepto de "placa vulnerable" en estudios angiográficos y necróticos, el mecanismo de profesión es complejo, pudiendo involucrar tanto factores locales como sistémicos<sup>17,18</sup>. Aunque la mayoría, sino todas las rupturas de la placa, tenga origen en los FCFs, la ruptura de la placa no es el único mecanismo de trombosis coronaria. La erosión de la placa representa una minoría de las

trombosis agudas de las arterias coronarias, y son frecuentes principalmente en pacientes jóvenes. Debido al hecho de que las erosiones ocurren en placas desprovistas de núcleos necróticos, y no son causadas por ruptura de la capa, no se conoce la lesión precursora de la erosión de la placa<sup>19-21</sup>.

La definición de capa fina proviene de diversos estudios que determinan que > 95% de las placas rotas presentaban áreas de afinamiento de capa en por lo menos 65 micrones<sup>1</sup>. El núcleo necrótico de FCFs generalmente es grande, y la capa afinada es densamente infiltrada por macrófagos<sup>5</sup>. Placas vulnerables generalmente se caracterizan como las que poseen una capa fibrosa fina inflamada sobre un núcleo lipídico muy grande. Con todo, sólo un pequeño porcentaje de estas placas se rompe, y hasta hoy no se conocen las características identificadoras de los FCFs que avanzan hasta la ruptura<sup>22</sup>. El presente estudio corrobora resultados anteriores de que las placas que pueden ser propensas a ruptura ocurren proximalmente y en distribución similar a la ruptura aguda de la placa<sup>3,4,23,24</sup>. La distribución coronaria de fibroateromas se mostró similar a los FCFs y rupturas de la placa<sup>3</sup>.

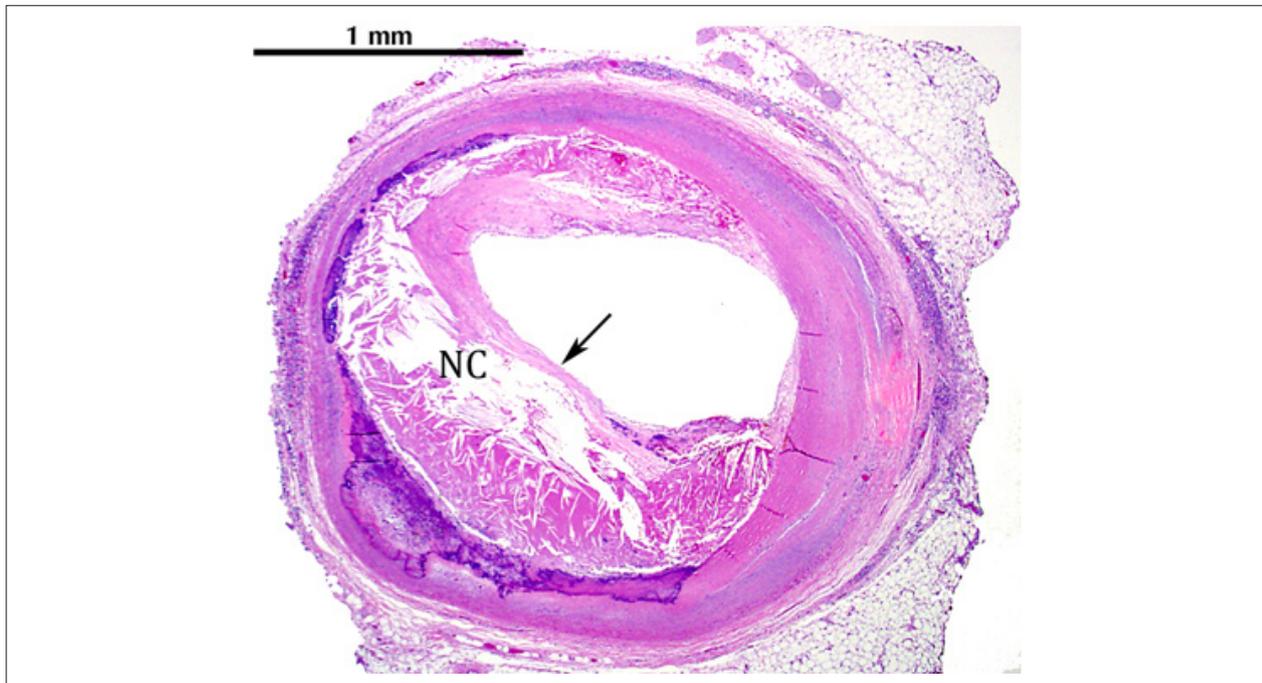


Fig. 2 - Fibroateroma de capa fina (FCF) arteria descendente anterior izquierda. Observe la capa fina como una fibra separando el núcleo necrótico (NN) del lumen coronario (flecha).

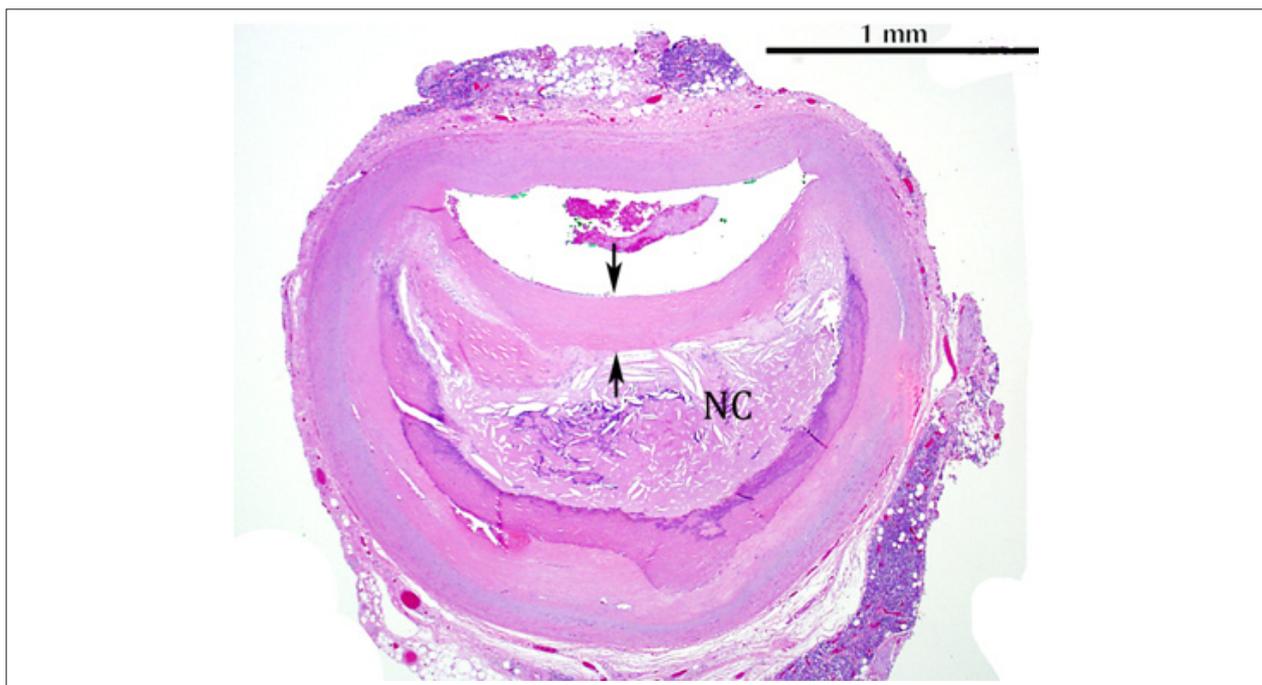


Fig. 3 - Ateroma. Capa fibrosa espesa (flechas) sobre el núcleo necrótico (NN). Compare el espesor de la capa con al figura anterior.

El presente estudio muestra que el FCF se encuentra próximo a los locales de ruptura (proximal o distalmente en proporciones similares) en las coronarias responsables, con todo, en un número significativo de casos, también se situaron en otros segmentos de coronarias no responsables. El

presente estudio corrobora los resultados sobre la localización y la distribución de FCF en el árbol coronario. Kolodgie et al.<sup>3</sup> también descubrieron que la mayoría de los FCF, rupturas y rupturas curadas ocurren proximalmente en la arteria descendente anterior izquierda.

**Tabla 6 - Relación entre estenosis en el local del FCF vs estrechamiento máximo y estrechamiento en el local de ruptura. Percentiles de estrechamiento luminal, promedio  $\pm$  SD**

Local	Arteria responsable	Arterias no responsables
FCF con estenosis máxima	61.0 $\pm$ 22.6	63.6 $\pm$ 20.9
Estenosis máxima, cualquier tipo de placa	74.3 $\pm$ 17.4*	71.7 $\pm$ 17.2**
Local de ruptura	70.0 $\pm$ 15.1***	N/A

\*  $p = .0007$  vs FCF. \*  $p = .002$  vs FCF. \*  $p = .006$  vs FCF. N/A - no aplicable. FCF - fibroateroma de capa fina. SD - desviación estándar.

El número de FCFs encontrados en nuestro estudio representa sólo un pequeño porcentaje del área y longitud cuando todo el árbol coronario se utiliza como denominador. Otro estudio de autopsia que analizó extensivamente los cortes histológicos también identificó que rupturas y FCFs representaban sólo el 1,6% y el 1,2%, respectivamente, del total de la longitud del árbol coronario en una población que fallece debido a causas cardiovasculares<sup>2</sup>. Esta población representa una fracción menor que aquella identificada en el presente estudio, pero se observa diferencia en la selección de la población, teniendo en vista que nuestro estudio incluyó sólo muertes súbitas inesperadas. Además de ello, la frecuencia de rupturas aguas y FCF en muertes súbitas coronarias varía con los factores de riesgo, edad y sexo<sup>25</sup>. Nuestro estudio tuvo un sesgo masculino intrínseco, lo que impidió la comparación de sexo, aunque no hubo diferencia de edad entre los pacientes con FCF y los que no presentaban esta condición.

El objetivo de los estudios de imagen más recientes e, no sólo obtener la imagen del lumen, sino también las características de la placa para identificar las propensas a la ruptura<sup>25</sup>. La ecografía intravascular (EIV) puede visualizar placas ateroscleróticas y suministrar informaciones sobre la presencia de calcificación y cantidad de tejido fibrosos, aunque ésta no ofrece la cuantificación de la composición específica de la placa<sup>26,27</sup>. Un abordaje más reciente denominado EIV con histología virtual (EIV-HV) se ha estado utilizando con el objetivo de caracterizar placas in vivo. Nakamura et al<sup>28</sup> estudiaron segmentos no responsables en pacientes con angina estable y síndrome coronario agudo y encontró, como en nuestro estudio, un gran número de FCFs presuntos en segmentos no responsables de pacientes con síndrome coronario agudo. La ecografía intravascular no consigue, con todo, identificar componentes específicos de la placa, que pueden ser evaluados por espectroscopía en el infrarrojo próximo<sup>7</sup>. Moreno et al<sup>29</sup> reportaron una sensibilidad y una especificidad del 77% y del 93% para FCFs cuando se comparan con la

evaluación histológica en segmentos coronarios post mortem de pacientes con eventos coronarios agudos. Finalmente, técnicas computarizadas basadas en tomografía como la tomografía computada con múltiples detectores y la tomografía de coherencia óptica son métodos prometedores para la evaluación de placas ateroscleróticas y su composición<sup>13,30</sup>. En forma similar a nuestros resultados, de acuerdo con un estudio autóptico que utilizó tomografía de coherencia óptica, el 64% de los pacientes con síndrome coronario agudo tenían 1 o más FCFs. Los autores concluyeron que los FCFs, agrupados en los segmentos proximales de las 3 principales arterias coronarias epicárdicas, constituyen un hallazgo común en individuos no seleccionados para autopsia<sup>10</sup>.

La conclusión que podemos desprender de este estudio, es que un gran número de FCFs ocurre en regiones proximales y distales a las placas acometidas (rupturas) y en locales distantes de esas lesiones. Estos FCFs ocurren en locales de estrechamiento luminal máximo en una frecuencia similar a las rupturas, principalmente entre el 40% y el 50%. Por lo tanto, el estrechamiento luminal no puede ser considerado un marcador angiográfico confiable para la evaluación del riesgo del paciente, y son necesarios estudios adicionales de autopsia y angiografía para establecer el subgrupo de FCFs "vulnerables".

#### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

#### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

#### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1276-82.
- Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Coplan J, Goldstein J, Stone GW, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 940-9.
- Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001; 16: 285-92.
- Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutuys R, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart*. 2004; 90: 1385-91.

5. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol.* 2003; 16: 267-72.
6. Cademartiri F, La Grutta L, Palumbo A, Maffei E, Aldovrandi A, Malago R, et al. Imaging techniques for the vulnerable coronary plaque. *Radiol Med.* 2007; 112: 637-59.
7. Caplan JD, Waxman S, Nesto RW, Muller JE. Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: C92-6.
8. Hosokawa R, Kambara N, Ohba M, Mukai T, Ogawa M, Motomura H, et al. A catheter-based intravascular radiation detector of vulnerable plaques. *J Nucl Med.* 2006; 47: 863-7.
9. Kubo T, Akasaka T. Recent advances in intracoronary imaging techniques: focus on optical coherence tomography. *Expert Rev Med Devices.* 2008; 5: 691-7.
10. Kume T, Okura H, Yamada R, Kawamoto T, Watanabe N, Neishi Y, et al. Frequency and spatial distribution of thin-cap fibroatheroma assessed by 3-vessel intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Circ J.* 2009; 73: 1086-91.
11. Lerakis S, Synetos A, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Stefanadis C. Imaging of the vulnerable plaque: noninvasive and invasive techniques. *Am J Med Sci.* 2008; 336: 342-8.
12. Miyamoto A, Prieto AR, Friedl SE, Lin FC, Muller JE, Nesto RW, et al. Atheromatous plaque cap thickness can be determined by quantitative color analysis during angiography: implications for identifying the vulnerable plaque. *Clin Cardiol.* 2004; 27: 9-15.
13. Ogasawara N, Komatsu S, Ropers D, Ropers U, Pfederer T, Kuhlmann A, et al. Detecting vulnerable plaque of arteriosclerosis obliterans by multidetector-row computed tomography--comparing with VH (virtual histology)-intravascular ultrasound. *Int J Cardiol.* 2008; 127: e33-5.
14. Sarno G, Vanhoenacker P, Decramer I, Schuijff JD, Pundziute G, Margolis P, et al. Characterisation of the "vulnerable" coronary plaque by multi-detector computed tomography: a correlative study with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis of plaque composition. *EuroIntervention.* 2008; 4: 318-23.
15. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster DP, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 1141-54.
16. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995; 92: 657-71.
17. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003; 108: 1664-72.
18. Ambrose JA. In search of the "vulnerable plaque": can it be localized and will focal regional therapy ever be an option for cardiac prevention? *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1539-42.
19. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation.* 1996; 93: 1354-63.
20. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, Wight TN, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1642-8.
21. Virmani R, Burke AP, Farb A. Plaque rupture and plaque erosion. *Thromb Haemost.* 1999; 82 (Suppl 1): 1-3.
22. Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Pathol.* 2008 Sep. 30. [Epub ahead of print].
23. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002; 44: 349-56.
24. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: C13-8.
25. Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda Conference: Task force #2--What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1874-86.
26. Palmer ND, Northridge D, Lessells A, McDicken WN, Fox KA. In vitro analysis of coronary atheromatous lesions by intravascular ultrasound; reproducibility and histological correlation of lesion morphology. *Eur Heart J.* 1999; 20: 1701-6.
27. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation.* 2002; 106: 2200-6.
28. Nakamura T, Kubo N, Funayama H, Sugawara Y, Ako J, Momomura SI. Plaque characteristics of the coronary segment proximal to the culprit lesion in stable and unstable patients. *Clin Cardiol.* 2009; 32 (8): E9-12.
29. Moreno PR, Lodder RA, Purushothaman KR, Charash WE, O'Connor WN, Muller JE. Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy. *Circulation.* 2002; 105: 923-7.
30. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker P, et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2373-81.