

## Pronóstico de la Coronariopatía Aterosclerótica No Significativa Detectada por la Tomografía de Coronarias

Marcio Vinícius Lins Barros<sup>1,2</sup>, Maria do Carmo Pereira Nunes<sup>3</sup>, Bruna Pinto Siqueira<sup>1</sup>, Carolina Camargos Braichi Guimaraes<sup>1</sup>, David Filipe Silva Cruz<sup>1</sup>, Leiziane Assunção Alves Guimaraes<sup>1</sup>, Maicom Márcio Perígolo Lima<sup>1</sup>, Maria Helena Albernaz Siqueira<sup>2</sup>

Faculdade de Saúde e Ecologia Humana<sup>1</sup>, Vespasiano, Minas Gerais; Hospital Materdei<sup>2</sup>; Faculdade de Medicina de la UFMG<sup>3</sup>, Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil

### Resumen

**Introducción:** Aunque los estudios hayan demostrado elevada precisión diagnóstica de la tomografía de coronarias (TC) en la detección de enfermedad arterial coronaria (EAC), los datos sobre el valor pronóstico de ese método en pacientes con obstrucción coronaria no significativa son limitados.

**Objetivo:** Evaluar el valor de la TC en la predicción de eventos adversos en pacientes con sospecha de EAC y obstrucción coronaria no significativa.

**Métodos:** Fueron evaluados prospectivamente 440 pacientes entre enero de 2008 y julio de 2013 por la TCMD, diagnosticados con obstrucción no significativa o sem obstrucción aterosclerótica coronaria y con seguimiento medio de 33 meses. Los desenlaces evaluados fueron: muerte de origen cardíaco, infarto de miocardio, angina inestable asociada a la hospitalización o revascularización del miocardio.

**Resultados:** De los 440 pacientes estudiados, 295 (67%) eran hombres, con edad media de  $55,9 \pm 12,0$  años. Fue encontrada obstrucción no significativa en 152 (35%) de los pacientes y ocurrieron 49 (11%) desenlaces. En el análisis multivariado, utilizando modelo de regresión de Cox, los predictores de desenlaces clínicos fueron obstrucción no significativa a la TC (hazard ratio 3,51; IC 95% 1,73 – 7,8;  $p < 0,01$ ), edad y hipertensión arterial sistémica. La obstrucción no significativa a la TC presentó asociación con desenlaces clínicos adversos, y el análisis de sobrevida mostró diferencia significativa (log-rank 24,6;  $p < 0,01$ ) en la predicción de esos desenlaces.

**Conclusión:** La detección de obstrucción aterosclerótica no significativa por la TC mostró asociación con la presencia de eventos adversos en pacientes con sospecha de EAC, pudiendo mostrarse útil en la estratificación de riesgo de esos pacientes. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015;28(3):169-174)

**Palabras clave:** Enfermedad de la Arteria Coronaria/mortalidad; Aterosclerosis/mortalidad; Tomografía Computada Multidetectores/uso.

### Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) representa importante causa de morbimortalidad en el Brasil y en el mundo<sup>1</sup>. La aterosclerosis coronaria puede desarrollar estenosis intraluminal progresiva o ruptura, con formación de trombo y oclusión abrupta de la arteria coronaria, originando infarto agudo de miocardio, angina inestable o muerte. Por lo tanto, la inestabilidad de la placa puede relacionarse a eventos coronarios agudos, independientemente del grado de obstrucción<sup>2-4</sup>.

La tomografía de coronarias (TC) es una técnica diagnóstica por imagen, no invasiva, que permite la

detección de placas ateroscleróticas y de diversos grados de estenosis coronaria<sup>5-8</sup>. Entre tanto, la importancia de la TC en la predicción de eventos adversos en pacientes con obstrucción coronaria no significativa aun no fue totalmente aclarada<sup>9</sup>.

El objetivo de este trabajo fue estudiar, entre los pacientes con sospecha de EAC sometidos a TC, la incidencia de eventos adversos entre pacientes con obstrucción aterosclerótica no significativa comparativamente a pacientes sin evidencias de obstrucción aterosclerótica.

### Materiales y métodos

#### Población de estudio

De enero de 2008 a julio de 2013, fueron evaluados 635 pacientes en una cohorte con colecta prospectiva de datos, con sospecha de EAC sometidos a TC. Las indicaciones para TC incluyeron evaluación de dolor torácico, resultado positivo del test de estrés, pacientes asintomáticos con

**Correspondencia:** Marcio Vinicius Lins Barros •  
Rua Paracatu, 1451, CEP 30180091, Belo Horizonte, MG - Brasil  
E-mail: marciolbarros@gmail.com  
Artículo enviado el 5/3/2015; revisado el 4/4/2015; aprobado el 1/6/2015.

dos o más factores de riesgo, cámara gamma alterada y otras causas (ECG de reposo anormal y otros síntomas de enfermedad cardíaca). Consentimiento informado fue obtenido de todos los pacientes y el estudio fue sometido y aprobado por el comité de ética en investigación de la institución. De la muestra inicial, fueron excluidos 21 pacientes por indicación de evaluación postcirugía de revascularización miocárdica, 29 para evaluación postangioplastia y 145 pacientes con obstrucción coronaria significativa por la TCMD, constituyendo una muestra final de 440 pacientes.

Los datos de los pacientes sobre factores de riesgo cardíacos fueron obtenidos mediante cuestionario aplicado en la admisión. Se consideró hipertensión arterial sistémica como historia documentada de presión arterial elevada o tratamiento con medicamentos antihipertensivos. Diabetes Mellitus fue definida como historia previa de diabetes o uso de hipoglicemiantes. Dislipidemia fue determinada como historia previa de esa enfermedad o tratamiento actual con medicamentos hipolipemiantes. El hábito actual de fumar o cesación del hábito de fumar dentro de tres meses del examen fueron diagnosticados como tabaquismo. Historia familiar de enfermedad coronaria fue definida como la presencia de EAC en parientes de primer grado con edad inferior a 55 (masculino) o 65 (femenino) años de edad. Los criterios de exclusión fueron: pacientes sometidos a TCMD y diagnosticados con obstrucción significativa, historia previa de EAC conocida, síndrome coronario agudo, arritmia cardíaca, gravidez, alergia al contraste yodado e insuficiencia renal, además de los pacientes que no aceptaron la colecta de informaciones prospectivas o no firmaron el término de consentimiento libre y aclarado para realización del examen.

Los desenlaces clínicos fueron obtenidos por entrevista telefónica, siendo clasificados como la ocurrencia de: 1) muerte de origen cardíaco; 2) infarto de miocardio; 3) angina inestable asociada a hospitalización; o 4) revascularización.

### Tomografía de coronarias

El aparato utilizado fue el tomógrafo de 64 canales (*Aquilion, Toshiba Medical Company, Japan*), y las imágenes de todo el corazón fueron obtenidas en apnea de 6 a 8 s, con infusión venosa de 85 a 90 mL de contraste yodado (Iopamiron 350) en bomba de infusión a flujo de 5 mL/s. ROI de detección automática del contraste fue posicionado en aorta descendente (150 HU), iniciando la adquisición de imágenes. Pacientes con frecuencia cardíaca mayor que 70 lpm y sin contraindicaciones recibieron 15 mg de metoprolol intravenoso. Las coronarias fueron divididas en 17 segmentos. Los segmentos fueron evaluados respecto a la presencia de cualquier placa aterosclerótica, definidos como estructuras  $\geq 1 \text{ mm}^2$  dentro y/o adyacentes a la luz de la arteria coronaria. Pacientes sin calcio o placas coronarias a la TC fueron considerados normales, siendo una TC anormal definida como la presencia de cualquier placa coronaria. Lesión obstructiva no significativa fue definida como estrechamiento luminal  $< 50\%$ . El porcentaje de obstrucción del lumen de la arteria coronaria fue definida

por la comparación del diámetro luminal de la obstrucción en relación al diámetro luminal inmediatamente proximal a la placa.

### Análisis estadístico

Las características demográficas y clínicas de la población estudiada fueron expresadas como números y porcentajes para las variables categóricas; como media y desviación estándar para las variables continuas paramétricas. La comparación entre los dos grupos de pacientes fue hecha por test del chi-cuadrado para variables categóricas y por el test t de Student para variables continuas. Para satisfacer el supuesto de la independencia de los acontecimientos, la recurrencia de eventos cardíacos en un participante no fue incluida en el análisis.

El modelo de regresión de Cox fue empleado para evaluar el valor de las variables clínicas y de la presencia de placas a la TC en la predicción de eventos cardíacos. Inicialmente, el análisis univariado de las características clínicas y variables por la TCMD fue realizado para identificar predictores en potencial. *Hazard ratio* fue calculado con intervalo de confianza de 95% como una estimativa del riesgo relativo asociado a una variable en particular. Posteriormente, el análisis multivariado fue realizada, incluyendo todas las variables seleccionadas en el análisis univariado. El análisis de supervivencia fue expresado a través del ploteo de *Kaplan-Meier* y el valor p de las curvas fue comparado usando *Log Rank Test*. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software *Epi Info* y *SPSS* (versión 18.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois) y  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

### Resultados

Participaron del estudio 440 pacientes, siendo 295 (67%) hombres, con edad media de  $55,9 \pm 12,0$  años. Las características generales de los pacientes están resumidas en la Tabla 1. Las indicaciones para los exámenes de TCMD fueron las siguientes: evaluación de dolor torácico en 134 (30%), pacientes, resultado positivo del test de estrés en 81 (18%) pacientes, pacientes asintomáticos con dos o más factores de riesgo en 77 (18%) pacientes, cámara gamma alterada en 94 (21%) pacientes, otras causas en 54 (12%) pacientes. Placas coronarias con obstrucción clínicamente no significativa fueron observadas en 152 (35%) pacientes de toda muestra, siendo 135 (31%) pacientes en la arteria descendente anterior, 76 (17%) pacientes en la arteria coronaria derecha, 61 (14%) pacientes en la arteria circunfleja, y en algunos pacientes fue observada obstrucción en más de una arteria. La duración media del control clínico del estudio fue de 33 meses (variación 3-67 meses), habiendo sido realizado en 398 pacientes (90,5%). En ese período ocurrieron 49 (11%) eventos, habiendo sido seleccionados apenas desenlaces clínicos adversos ocurridos después de tres meses de seguimiento como mínimo. Tres pacientes llegaron al óbito de etiología cardíaca, 34 pacientes fueron sometidos a revascularización coronaria, 6 pacientes manifestaron

SCA y 6 pacientes sufrieron angina inestable requiriendo hospitalización. La decisión de revascularización fue basada en empeoramiento de la angina y/o la presencia de isquemia en tests no invasivos. La Tabla 1 expone el análisis univariado de las características clínicas de la población de estudio. Entre las variables analizadas, obstrucción no significativa a la TC, edad, dislipidemia, diabetes y hipertensión arterial sistémica fueron incluidas en el análisis multivariado. La Tabla 2 muestra que por el análisis multivariado los predictores independientes de eventos cardíacos adversos ( $p < 0,05$ ) fueron obstrucción no significativa a la TCMD e hipertensión arterial sistémica, con *Hazard ratio* de 3,51 y 3,49, respectivamente. En la Figura 1 la curva de *Kaplan-Meier* mostró diferencia significativa (*log-rank*,  $\chi^2 = 24,6$ ;  $p < 0,01$ ) en la predicción de eventos cardíacos adversos entre los pacientes con obstrucción no significativa y sin obstrucción a la TC.

En nuestro estudio, la presencia de aterosclerosis demostrada por la TC en pacientes con lesiones obstructivas no significativas se mantuvo como predictora de desenlaces clínicos adversos (*hazard ratio* 3,51; intervalo de confianza de 95% 1,73 – 7,8;  $p < 0,01$ ).

## Discusión

Nuestro estudio provee evidencias de que la obstrucción aterosclerótica clínicamente no significativa a la TC es un predictor independiente de futuros eventos cardíacos y presenta valor incremental en la predicción de eventos coronarios en comparación a factores de riesgos convencionales. Los otros

factores de riesgo independientes para eventos coronarios apuntados en nuestro estudio fueron la edad y la presencia de hipertensión arterial sistémica.

Los eventos coronarios obstructivos son resultantes de la interacción entre fenómenos de trombosis y vasoespasmo sobre lesiones ateroscleróticas en las coronarias, pudiendo manifestarse con cuadros clínicos diversos como angina inestable, infarto agudo de miocardio, necesidad de revascularización del miocardio o muerte súbita. En principio, apenas las placas ateroscleróticas con obstrucción clínicamente significativa, que restringen la luz del vaso en más de 50%, fueron consideradas con potencial para ruptura, trombosis subsecuente y oclusión vascular. Estudios posteriores mostraron que, aun placas sin lesiones obstructivas significativas, o sea, con estrechamiento de la luz vascular menor que 50%, también presentan potencial trombotogénico, asociado a elevado riesgo de mortalidad<sup>2-3</sup>. Al privilegiar la estenosis coronaria grave, nos limitamos a apenas una de las variables de la placa aterosclerótica que determinan la resistencia coronaria, descuidando aspectos relevantes como extensión, forma y excentricidad, además de la presencia de estenosis en serie, que afectan de modo importante el flujo sanguíneo<sup>9</sup>. Por otro lado, la aterosclerosis coronaria puede estar presente aun en las arterias angiográficamente normales, por causa de remodelado externo en presencia de placas ateroscleróticas que no llevan a una estenosis intraluminal significativa<sup>4,10</sup>. Como fue observado, esas lesiones "ocultas" pueden ser asintomáticas durante muchos años hasta provocar trombosis, ya que no producen isquemia estrés inducida.

**Tabla 1 – Características basales de la población estudiada de acuerdo con la ocurrencia de eventos coronarios**

	Paciente con evento (n = 49)	Paciente sin evento (n = 391)	<i>Hazard ratio</i> (95% IC)	Valor P
Edad	61,2 ± 11,6	55,3 ± 11,9	1,04 (1,01 – 1,06)	< 0,01
Sexo masculino (n%)	35 (71)	261 (67)	0,84 (0,45 – 1,56)	0,57
Tabaquismo n(%)	16 (33)	112 (29)	1,24 (0,68 – 2,26)	0,49
Hipertensión arterial sistémica n(%)	32 (67)	196 (51)	2,00 (1,09 – 3,64)	0,02
Diabetes melito n(%)	11 (23)	58 (15)	1,82 (0,93 – 3,58)	0,08
Dislipidemia n(%)	33 (69)	216 (56)	1,67 (0,91 – 3,08)	0,10
Historia familiar n(%)	28 (58)	229 (59)	0,99 (0,56 – 1,76)	0,97
Sedentarismo n(%)	14 (29)	149 (38)	0,69 (0,37 – 1,28)	0,24
TC n(%)	32 (65)	120 (31)	3,97 (2,20 – 7,14)	< 0,01

NYHA: New York Heart Association; TC: tomografía coronaria con obstrucción no significativa.

**Tabla 2 – Análisis multivariado por el modelo de regresión de Cox en la predicción de eventos cardíacos**

Variable	<i>Hazard ratio</i>	IC 95%	Valor P
Hipertensión arterial sistémica	3,49	1,47 – 8,24	< 0,01
TC con obstrucción no significativa	3,51	1,73 – 7,08	< 0,01

TC: Tomografía coronaria.

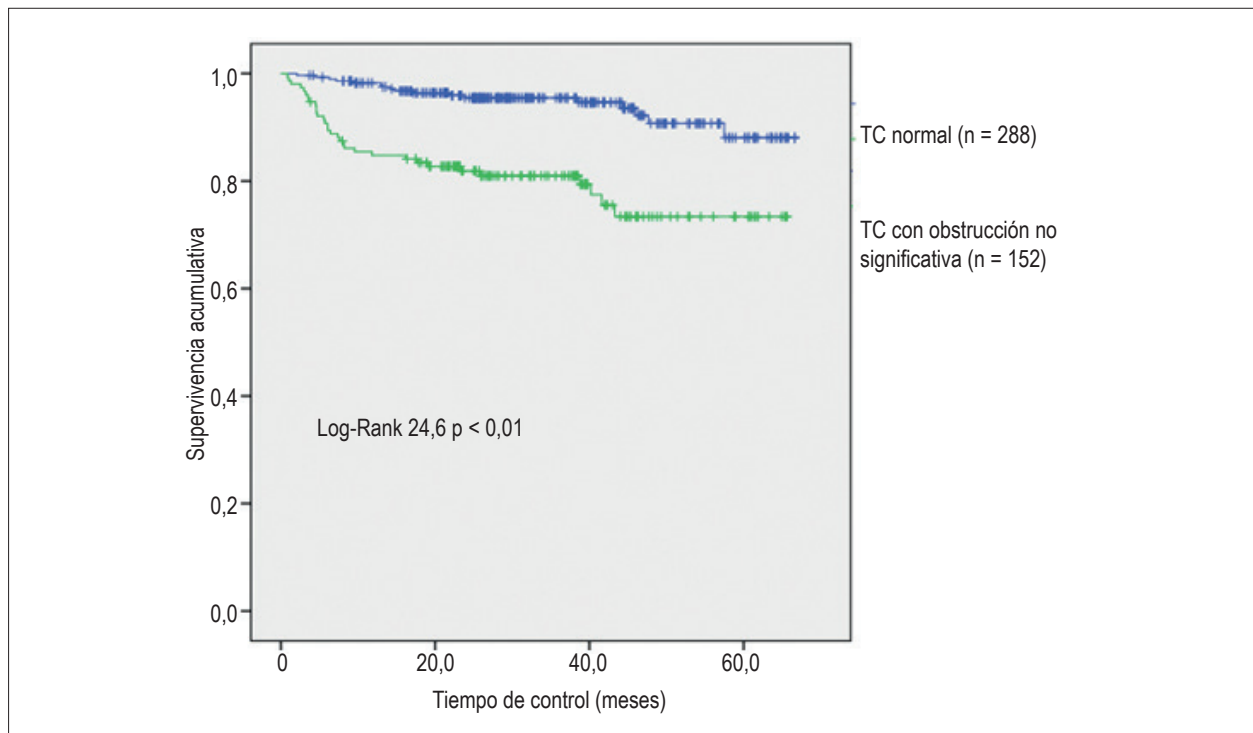


Figura 1 – Sobrevivida libre de eventos en los pacientes con TCMD normal y con obstrucción clínicamente no significativa a la TCMD.

La ruptura de placas vulnerables no estenóticas puede causar eventos cardíacos fatales y la detección de esas placas puede permitir la ideal estratificación de riesgo, antes de un resultado de EAC grave. Nuevos avances de la TC llevaron a la capacidad de identificar y cuantificar directamente esas placas llamadas “vulnerables”, las cuales tienen características de remodelación positiva y componentes de baja densidad<sup>9</sup>.

Desde la introducción de la TC, estudios fueron publicados comparando el desempeño diagnóstico de ese método con el estándar de referencia, la angiocoronariografía invasiva. La alta precisión diagnóstica (en torno de 90%) para detección y exclusión de estenosis coronaria a la TC ya fue establecida<sup>7,8,11</sup>. Aunque la asociación entre SCA y obstrucción aterosclerótica clínicamente no significativa haya sido descrita desde la década de 1970<sup>12</sup>, aun no existe definición en la literatura sobre el pronóstico y los factores de riesgo, así como sobre la capacidad de predicción de eventos adversos coronarios a la TC para ese grupo de pacientes<sup>8,13,14</sup>. Se sabe que los individuos sometidos a TC comúnmente exhiben placas clínicamente no obstructivas y que estas pueden mostrar envueltas en el proceso fisiopatológico de insuficiencia coronaria aguda<sup>9,15-17</sup>. Además de eso, las placas con obstrucción clínicamente no significativa pueden estar más frecuentemente asociadas a eventos adversos por ser más frecuentes que las placas con obstrucción significativa<sup>4,5,18</sup>. Pacientes con obstrucción < 50% por la TC pueden tener mayor riesgo de morbimortalidad, como es demostrado en nuestro estudio. A pesar de eso, ellos representan una población de pacientes

en los que los tests funcionales generalmente utilizados en la evaluación de la enfermedad arterial coronaria (ergometría, cámara gamma miocárdica y ecocardiografía de estrés) pueden mostrarse negativos, pues esas lesiones no determinan isquemia miocárdica esfuerzo-inducida, no permitiendo el diagnóstico de lesiones ateroscleróticas hemodinámicamente no significativas<sup>19</sup>.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, podemos citar la restricción del estudio a un único centro, así como un amplio espectro de diferentes condiciones asociadas con la indicación del examen. Los resultados de la TCMD tienen potencial de influenciar en la decisión de indicación de revascularización, pudiendo alterar el desenlace en este estudio. Entre tanto, consideramos como evento adverso apenas aquellos que ocurrieron después de tres meses de seguimiento (media de 33 meses, variando de 3 a 67 meses). Después de ese período, la indicación de revascularización miocárdica se basó en la decisión clínica, según directrices establecidas. Entre tanto, el resultado de la TC puede ser un factor de confusión, asociándose al desenlace de revascularización. A pesar de que la población del estudio fue pequeña, ella atendió el tamaño solicitado en el cálculo de muestra, lo que permite al trabajo servir como un generador de hipótesis de otros estudios de mayor impacto. El uso de desenlaces combinados, como el utilizado en nuestro trabajo, ha sido extensamente utilizado en diversos estudios y presenta ventajas como el aumento del poder del estudio y desventajas como la heterogeneidad en relación a la importancia y frecuencia de cada desenlace evaluado<sup>20</sup>.

## Conclusión

La presencia de obstrucción aterosclerótica no significativa (< 50% del lumen coronario) demostrada por la TC en pacientes con sospecha de EAC se mostró como un predictor independiente de eventos clínicos cuando fue comparado a los factores de riesgo convencionales, pudiendo ser útil en la estratificación de riesgo de esos pacientes.

## Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Barros MVL; Obtención de datos: Barros MVL, Siqueira BP, Guimaraes CCB, Cruz DFS, Guimaraes LAA, Lima MMP, Siqueira MHA; Análisis e interpretación de los datos: Barros MVL, Nunes MCP, Siqueira BP, Guimaraes CCB, Cruz DFS, Guimaraes LAA, Lima MMP, Siqueira MHA; Análisis estadístico: Barros

MVL, Nunes MCP; Redacción del manuscrito: Barros MVL, Siqueira BP, Guimaraes CCB, Cruz DFS, Guimaraes LAA, Lima MMP, Siqueira MHA; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Barros MVL, Nunes MCP.

## Potencial conflicto de interés

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

## Fuentes de financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

## Vinculación académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

1. World Health Organization.(WHO). Cardiovascular diseases. Geneva; 2007. (Fact Sheet WHO/317)
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*.2005;111(25):3481-8.
3. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: relation to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996;94(5):928-31
4. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006;166(13):1391-5.
5. Barros MVL, Rabelo DR, Nunes MCP, Siqueira MHA. Tomografia de coronárias na predição de eventos adversos em pacientes com suspeita de coronariopatia. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99 (6):1142-8.
6. Meijboom WB, Meijs MVL, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2135-44.
7. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, et al.; CONFIRM Investigators. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):463-72.
8. Rocha MS, Assumpção LR, Araújo DV. Acurácia da tomografia computadorizada de múltiplos detectores no diagnóstico da doença arterial coronariana: revisão sistemática. *Rev Bras Cardiol*. 2012;25(2):141-8.
9. Kwan AC, Cater G, Vargas J, Bluemke DA. Beyond coronary stenosis: coronary computed tomographic angiography for the assessment of atherosclerotic plaque burden. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2013; 6(2):89-101.
10. Aldrovandi A, Cademartiri F, Menozzi A, Ugo F, Lina D, Maffei E, et al. Evaluation of coronary atherosclerosis by multislice computed tomography in patients with acute myocardial infarction and without significant coronary artery stenosis: a comparative study with quantitative coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):205-11.
11. Pimentel Filho WA, Bocchi E, Soares Neto AM, Custódio W B, Maiello PCA Domingos J, et al. Avaliação da acurácia diagnóstica da angiotomografia coronária de múltiplos detectores. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2010;18(4):429-34.
12. Pinheiro MG, Junior AR, Jesus RS, Nascimento LC, Costa UMM. Síndromes coronarianas agudas na ausência de doença arterial coronariana significativa. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84(1):24-8.
13. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, La Bounty TM, Choi J-H, Weinsaft JW, et al. Mortality risk in symptomatic patients with non-obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):510-9.
14. Yorgun H, Canpolat U, Aytémir K, Hazirolan T, Sunman H, Ates AH, et al. Prognosis of patients with mild-moderate coronary artery stenosis detected by coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1195-200.
15. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, Janzen J, Kopp AF, Herdeg C, et al. Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(4):449-54.
16. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Ann OH, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(4): 49-57.
17. Kroner ES, van Velzen JE, Boogers MJ, Siebelink HM, Schaliq MJ, Kroft LJ, et al. Positive remodeling on coronary computed tomography as a marker for plaque vulnerability on virtual histology intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*.2011;107(2):1725-9.
18. Madder RD, Chinnaiyan KM, Marandici AM, Goldstein JA. Features of disrupted plaques by coronary computed tomographic angiography: correlates with invasively proven complex lesions. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4(2): 105-13.
19. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1989;63:114E-120E.
20. Kaul S, Diamond GA, Trial and error. How to avoid commonly encountered limitations of published clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):415-27.

## Artículo Original

---