

Lilia M Sierra-Galán,\* J Enrique Hernández-López,\* José M Portos-Silva\*

## RESUMEN

**Introducción:** El índice de calcificación (IC) de las arterias coronarias (AC) por tomografía computada (TAC) es un procedimiento útil para el diagnóstico de enfermedad obstructiva coronaria (EOC), con sensibilidad del  $82 \pm 6\%$ , especificidad del  $88 \pm 2\%$ , valor predictivo positivo (VPP) del  $57 \pm 7\%$  y valor predictivo negativo (VPN) del  $96 \pm 2\%$ . **Objetivos:** Evaluación del método para la cuantificación del grado de calcificación en las AC por TAC en unidades Hounsfield con el método tradicional y definición de la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en comparación a la angiografía coronaria. **Método:** De junio de 1998 a marzo de 1999 se estudiaron 163 pacientes con TAC, 41 fueron sometidos a coronariografía. Las TACs se realizaron con un equipo ELSCINT CTTwin y un software para la cuantificación de la calcificación en las AC en unidades Hounsfield. Se consideró lesión significativa a la obstrucción  $\geq 50\%$  en el tronco de la coronaria izquierda y  $\geq 70\%$  en al menos una de las arterias principales o  $\geq 50\%$  si existían dos o más arterias involucradas. Aquellos con coronariografía se dividieron en dos grupos: A con índice de calcificación  $\leq 150$  y B  $\geq 151$ . **Resultados:** En el grupo A el 45% tuvo lesiones significativas vs 95% en el grupo B,  $p = 0.001$ : Sensibilidad del 65%, especificidad del 95%, VPP y VPN del 64% y 92%, respectivamente. Riesgo relativo de 2.08 (IC 95% 1.38-3.54) y razón de momios 21.6 (IC 95% 2.43-191.37). **Conclusiones:** Aún con una muestra reducida de pacientes, la tomografía resulta ser un procedimiento útil para el diagnóstico de EOC significativa.

## SUMMARY

CORRELATION OF CORONARY ARTERIES BY HELIX COMPUTED  
TOMOGRAPHY VS ANGIOGRAPHY

**Introduction:** The calcium score (CS) of the coronary arteries by computed tomography (CT) is an useful procedure for the diagnosis of obstructive coronary disease (OCD), with an average sensitivity of  $82 \pm 6\%$ , specificity of  $88 \pm 2\%$ , positive predictive value (PPV) of  $57 \pm 7\%$  and negative predictive value (NPV) of  $96 \pm 2\%$ . The objective of this trial was to compare helicoidal CT Scan with the traditional method and define sensitivity, specificity, Positive predictive value and negative predictive value against the coronary angiography. **Methods:** From June of 1998 to March of 1999, one hundred and sixty six patients with coronary arteries CT were studied. The CT was done with an ELSCINT-CT Twin equipment and a software for the quantification of the coronary arteries CS in Hounsfield units. In forty one, coronary angiography was performed. A significant obstructive lesion was defined as  $\geq 70\%$  of luminal stenosis in at least one artery, or  $\geq 50\%$  in the left main and  $\geq 50\%$  if some other artery was involved. This group was divided in accordance to the CS in two subgroups: A with a CS  $\leq 150$  and B those with a CS  $\geq 151$ . **Results:** In group A, 45% had significant lesions vs 95% in group B ( $p = 0.001$ ). The sensitivity was 65%, specificity 95%, PPV 64% and the NPV 92%. Relative risk 2.08 (CI 95% 1.38-3.54) and Odds ratio 21.6 (CI 95% 2.43-191.37). **Conclusions:** Even though the small sample, CT is an useful procedure for the diagnosis of the OCD.

\* Departamento de Cardiología del Hospital Español de México. Eugenio Sue 355-102 Polanco, 11560 México, D.F. Tel. (525)-545-9826 Fax. (525)-545-9280 E-mail: lilisierra@compuserve.com.mx

Aceptado: 28 de julio de 2000

## RESUME

CORRELATION DE LA TOMOGRAPHIE HELICOÏDALE COMPUTEE DES ARTERES CORONAIRES VS LA CORONAROGRAPHIE.

**Introduction:** L'index de calcification (IC) des artères coronaires (AC) par tomographie calculée (TAC) est un procédé utile pour le diagnostic de la maladie coronaire obstructive (EOC), avec une sensibilité de  $82 \pm 6\%$ , une spécificité de  $88 \pm 2\%$ , une valeur prédictive positive (VPP) de  $57 \pm 7\%$  et une valeur prédictive négative (VPN) de  $96 \pm 2\%$ . **Objectif:** Evaluation de la méthode par la quantification du degré de calcification des artères coronaires par TAC en unités Hounsfield par le procédé traditionnel et définition de sensibilité, spécificité, VPP et VPN en comparaison avec les données de l'angiographie coronaire. **Méthode:** Depuis juin 1998 jusqu'à mars 1999 on étudia 163 malades par TAC; 41 furent soumis de même à la coronarographie. La TAC fut réalisée à l'aide d'un appareil ELSCINT CTT win et un software pour la quantification de la calcification des artères coronaires en unités Hounsfield. On considéra comme altérations significatives les obstructions  $\geq 50\%$  dans le tronc de la coronaire gauche et  $\geq 70\%$  dans une des artères principales ou  $\geq 50\%$  si deux ou plus artères étaient atteintes. Les malades soumis à la coronarographie furent distribués en deux groupes: A avec un index de calcification  $\leq 150$ , B  $\geq 151$ . **Résultats:** Dans le groupe A, 45% des malades montrèrent des altérations significatives vs 95% dans le groupe B,  $p = 0.001$ . La sensibilité fut de 65%, la spécificité de 95%, les VPP et VPN de 64% et 92%, respectivement. Le risque relatif fut de 2.08 (IC 95% 1.38-3.54) et la odd ratio de 21.6 (IC 95% 2.43-191.37). **Conclusions:** Même dans un petit groupe, la tomographie s'avère être un procédé utile pour le diagnostic d'une maladie obstructive coronaire importante.

**Palabras clave:** Tomografía de arterias coronarias. Calcificación coronaria. Aterosclerosis coronaria.

**Key words:** Coronary arteries tomography. Coronary calcification. Coronary atherosclerosis.

## INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es la causa principal de muerte tanto en los países desarrollados<sup>1-4</sup> como en aquellos en vías de desarrollo.<sup>5</sup> Para el año 2020 permanecerá como la principal causa de mortalidad y la cuarta causa de invalidez. De ahí la importancia en la detección temprana de sujetos en riesgo a través de nuevas técnicas diagnósticas.

La tomografía computada para la detección de calcificaciones en las arterias coronarias se inició en la década de los 80.<sup>6</sup> Desde 1990, Agatston y Janowitz<sup>7</sup> utilizando la tomografía ultrarápida publicaron su estudio sobre la cuantificación del calcio en los segmentos proximales de las arterias coronarias, lo anterior ha dado lugar a numerosas publicaciones relacionadas con esta técnica. La mayoría de estos estudios han reportado su utilidad para la detección de enfermedad obstructiva coronaria.

Lo anterior se basa en la correlación que tiene el calcio con la magnitud de la aterosclerosis en las arterias coronarias, aunque siempre con mayor grado de calcificación que de obstrucción, sin embargo, la ausencia de calcificación no descarta la existencia de placa aterosclerosa pero la probabilidad de que ésta sea significativa es baja.<sup>8-18</sup>

En la fisiopatología del calcio en el ámbito de la placa aterosclerosa intervienen proteínas que contienen Gla (gamma-carboxiglutamato) tales como: osteocalcina, osteonectina, osteopontina y su RNAm, que tienen alta afinidad por el calcio, fijando la hidroxiapatita dentro de la placa en un proceso activo que sólo se expresa si los mecanismos de la aterosclerosis están en marcha,<sup>19</sup> (Figura 1).

Esta última, desencadenada por la lesión endotelial, como se muestra en la Figura 2, con progresión de la placa ateromatosa y depósitos de calcio a partir de la fase III acompañada de fibrosis en mayor o menor grado. Éste, es el substrato anatómico que propicia, en ocasiones, los síndromes coronarios agudos a partir de la segunda a tercera décadas de la vida<sup>19-22</sup> (Figura 2). La tomografía de las arterias coronarias tiene aplicaciones potenciales bien definidas, entre las que se destaca, por ser el propósito de la presente investigación, la detección de la enfermedad coronaria en la fase subclínica, permitiendo la oportunidad de estratificar a aquellos con calcificaciones aparentes en subgrupos con menor o mayor riesgo. Es posible considerar que esta técnica pudiera utilizarse como estudio inicial previo a otros procedimientos o bien como parte del se-

## Antecedentes: Lesiones ateromatosas

Proteínas que contienen Gla (osteopontina) y su RNAm, osteocalcina) y proteína 2a-morfogenética ósea

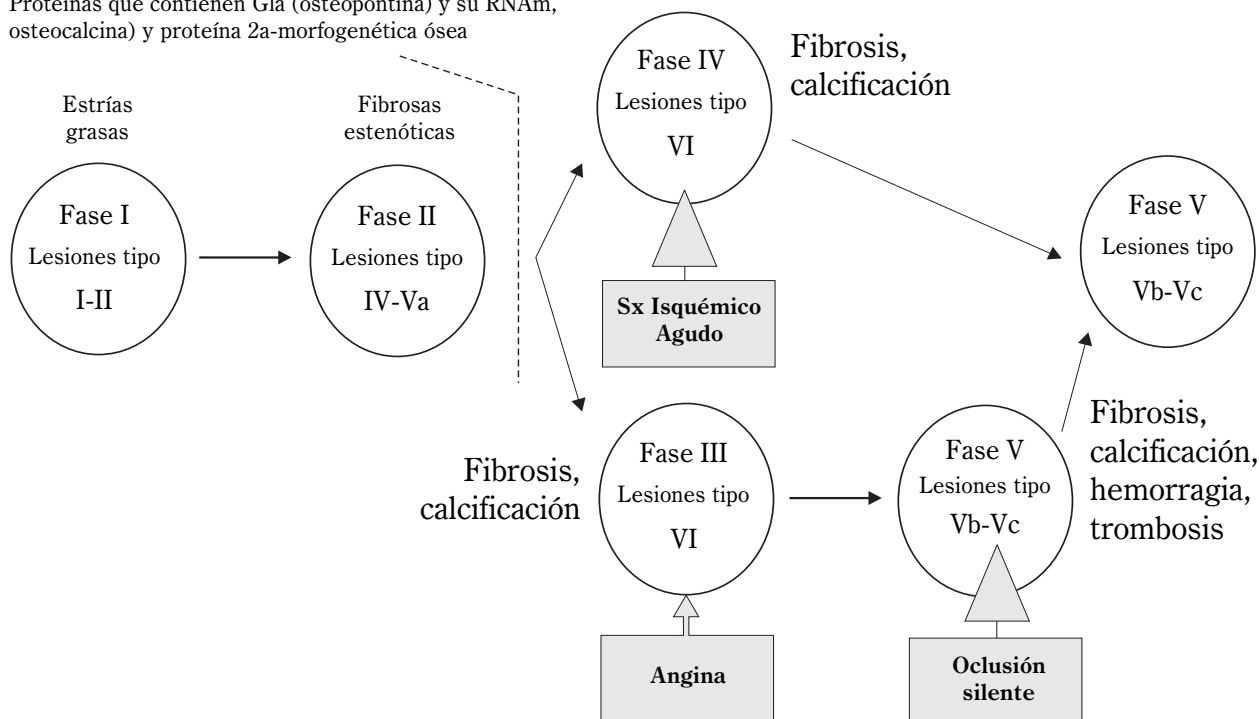


FIG. 1: Etapas de la placa aterosclerosa. Modificado de Fuster V. Circulation 90: 2126, 1994.

guimiento en aquellos en prevención secundaria,<sup>3,12,17,19,23-30</sup> basado en el costo relativamente bajo del procedimiento, no mayor a \$1200.00.

## METODOLOGÍA

De junio de 1998 a marzo de 1999 se estudiaron en nuestro Hospital 163 pacientes con tomografía helicoidal para la determinación del índice de calcificación de las arterias coronarias, de ellos, 41 fueron sometidos a angiografía coronaria.

Se excluyeron aquellos pacientes en los que se les realizó angioplastia coronaria con o sin colocación de stent previo a la tomografía o que fueron sometidos a cirugía de revascularización aorto-coronaria.

De todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado escrito para la realización de los estudios.

Las tomografías de arterias coronarias fueron realizadas con un equipo ELSCINT CTTwin y un software para la cuantificación de la calcificación en las arterias coronarias mediante un algoritmo que

utiliza la densidad de la región de interés medida en unidades Hounsfield y el área que ocupa dicha región; realizándose el topograma torácico y posteriormente la adquisición de las imágenes durante inspiración profunda de 22 segundos, obteniéndose sesenta y cinco cortes con un espesor de 3.2 mm y un incremento de 1.6 mm. Las imágenes fueron procesadas posteriormente por dos médicos familiarizados con el procedimiento y que no tenían conocimiento de las características clínicas del paciente, ni de los hallazgos de la angiografía coronaria, ya que ésta se realizó en una segunda etapa. Se consideró como lesión significativa la obstrucción  $\geq$  al 50% en el tronco de la coronaria izquierda y  $\geq$  al 70% en al menos una de las arterias principales o  $\geq$  al 50% si existían dos o más arterias involucradas, de acuerdo a los criterios angiográficos establecidos por el estudio CASS.<sup>31</sup>

Los pacientes que integraron el grupo de estudio se dividieron en dos grupos en relación al índice de calcificación tomográfico, el grupo A con un índice de calcificación  $\leq$  150 (definidos como de baja probabilidad para enfermedad obstructiva

## Antecedentes: Aterogénesis

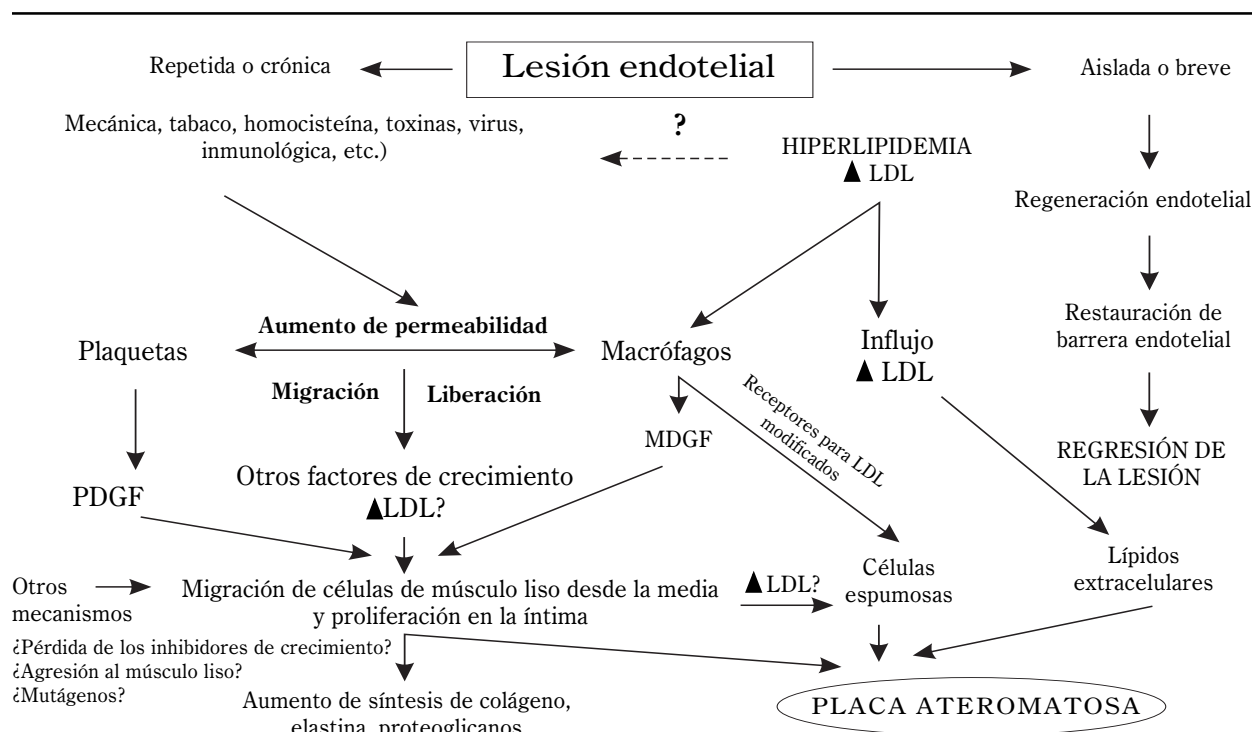


FIG. 2: Fisiopatología de la aterosclerosis. Modificado de Patología de Robins, 515; 1987.

coronaria) y el grupo B aquellos con un índice de calcificación  $\geq 151$  (definidos como de alta probabilidad para enfermedad obstructiva coronaria).

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio aleatorizado de casos y controles, con un tamaño de muestra de 41 pacientes.

Las pruebas estadísticas que se utilizaron fueron la de  $\chi^2$ , la prueba de Fisher y la prueba no paramétrica de rango de Wilcoxon. Se consideró como significativo un valor de P menor o igual a 0.05.

Todos los resultados se muestran como medias con desviación estándar e intervalos de confianza al 95% cuando procede.

### RESULTADOS

Las características de la población estudiada se detallan en el *Tabla I*. La mayoría de los pacientes fueron hombres con edad media de  $60.92 \pm 10.61$  años (IC 95% 57.67-64.17).

En la angiografía coronaria no se observaron lesiones en 12 pacientes (29.2%) *vs* 1 (2.4%) de acuerdo al índice de calcificación  $\leq 150$  y  $\geq 151$  respectivamente, en 10 pacientes (24.4%) *vs* 18 (44%) tenían lesiones coronarias obstructivas en los mismos grupos ( $p < 0.001$ ). Con relación al número de vasos afectados se distribuyeron de la siguiente manera: lesión univascular (17% *vs* 17%). En 9 pacientes (21%) del grupo B se observó lesión de dos vasos *vs* 2 (5%) en el grupo A. Lesiones de tres vasos se observaron en el 2.4% *vs* 5% en los grupos con índice de calcificación  $\leq 150$  y  $\geq 151$  respectivamente, ( $p < 0.003$ ). En ninguno de los pacientes se observó lesión del tronco de la coronaria izquierda (*Tabla II*).

El punto de corte en el índice de calcificación en  $\leq 150$  y  $\geq 151$ , permitió definir la especificidad en 95% con sensibilidad del 55%, valor predictivo positivo de 64% y valor predictivo negativo del 92% ( $p \leq 0.001$ ), con una prevalencia del 46%. El riesgo relativo fue de 2.08 (IC al 95% 1.38-3.54) y la razón de momios de 21.6 (IC al 95% 2.43-191.37), (*Tabla III*).

Tabla I.  
Características demográficas.

	n	(%)
Femenino	10	24
Masculino	31	76
Edad	Media $\pm$ DE	(IC 95%)
Global	60.92 $\pm$ 10.61	67.67- 64.17
Femenino	67.10 $\pm$ 8.17	
Masculino	58.90 $\pm$ 10.62	

Tabla II.  
Correlación angiográfica con índice de calcificación en presencia y número de lesiones coronarias obstructivas.

Angiografía	IC $\leq$ 150	IC $\geq$ 150	P
Presencia de lesiones	n (%)	n (%)	
Sin lesiones	12 (29.0)	1 (3.0)	< 0.001
Con lesiones	10 (24.0)	18 (44.0)	
Número de vasos			
Sin lesiones	12 (29.0)	1 (2.4)	< 0.001 n = 41
Lesión de 1 vaso	7 (17.0)	7 (17.0)	
Lesión de 2 vasos	2 (5.0)	9 (21.0)	
Lesión de 3 vasos	1 (2.4)	2 (5.0)	

Tabla III.  
Valor diagnóstico del índice de calcificación coronaria.

	(%)	IC 95%
Sensibilidad	98	
Especificidad	55	
Valor predictivo +	64	
Valor predictivo -	92	
Prevalencia	46	
Riesgo relativo	2.08	(1.38 - 3.54)
Razón de momios	21.6	(2.43 - 191.37)

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1:

Paciente femenino de 56 años, con antecedentes heredofamiliares positivos para cardiopatía isquémica y tabaquismo moderado, quien se presenta a consulta de especialista por dolor torácico atípico y disnea de esfuerzo. En el electrocardiograma se evidencian ondas T negativas de V1 a V4, asimétri-

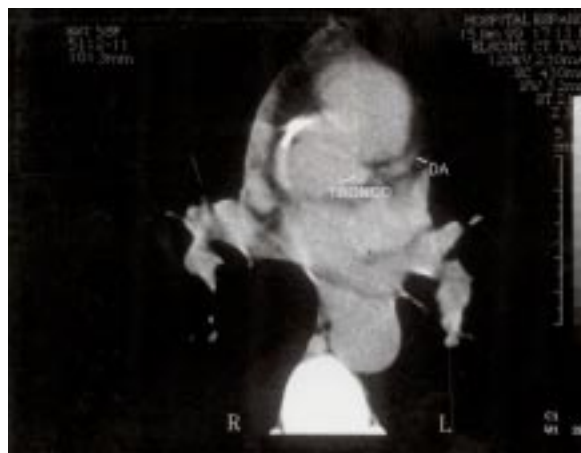


FIG. 3: Tomografía de calcificación de arterias coronarias normal, sin evidencia de calcificación coronaria, que muestra la arteria descendente anterior.

cas, motivo por el cual se le realizó prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce con resultado positivo para isquemia miocárdica. Se practicó una tomografía para la determinación del índice de calcificación de arterias coronarias en la cual no se observaron alteraciones, (Figuras 3 y 4). Ante la contradicción clínica y de los estudios de gabinete se le realizó angiografía coronaria en la cual no se documentaron obstrucciones coronarias (Figura 5).

### Caso 2:

Paciente femenino de 79 años, con antecedentes heredofamiliares positivos para cardiopatía isquémica.



FIG. 4: Tomografía de calcificación de arterias coronarias normal, sin evidencia de calcificación coronaria, que muestra la arteria coronaria derecha.

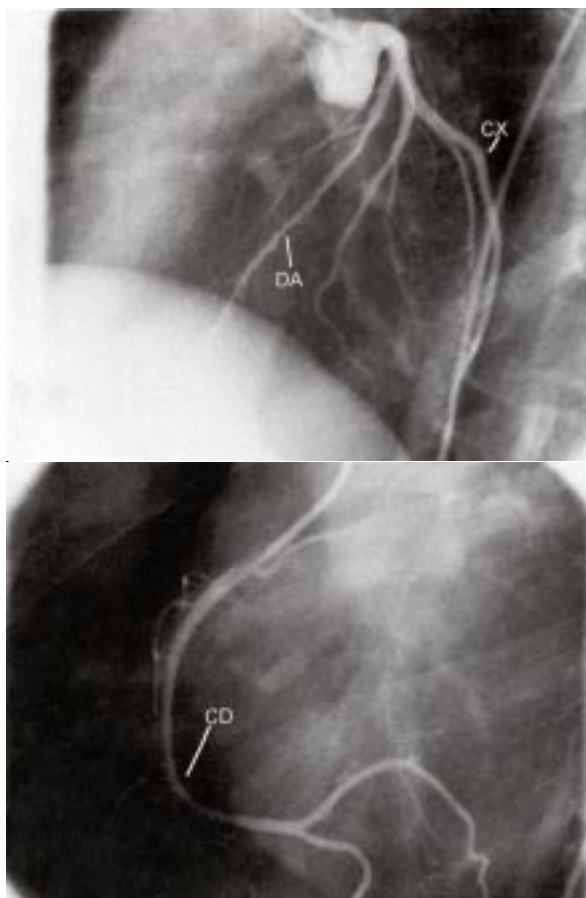


FIG. 5: Angiografía coronaria normal.

mica, tabaquismo moderado e hiperlipidemia bajo tratamiento no farmacológico. Tuvo sintomatología sugestiva de angor de esfuerzo motivo por el



FIG. 6: Tomografía de calcificación de arterias coronarias, que muestra calcificación de arteria descendente anterior.

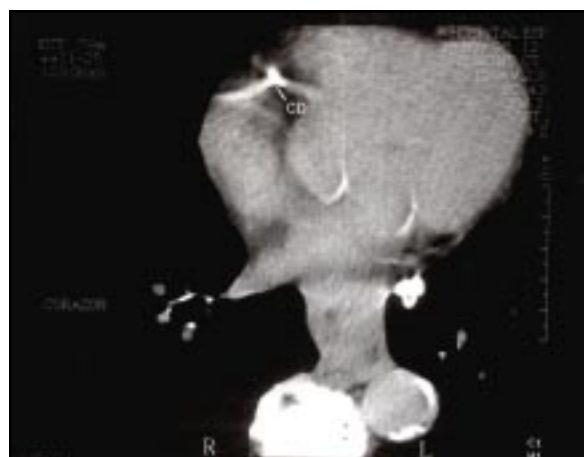


FIG. 7: Tomografía de calcificación de arterias coronarias, que muestra calcificación de arteria coronaria derecha.

cual se le solicitó prueba de esfuerzo con protocolo de Naughton resultando ésta positiva. En la tomografía se observaron calcificaciones en las arterias descendente anterior, circunfleja y derecha, con un índice de calcificación elevado, en descendente anterior de 333.5, circunfleja de 49.4, coronaria derecha de 118.3 y total de 501.2, (*Figuras 6 y 7*). Ante la evidencia de síntomas sugestivos de isquemia miocárdica en una prueba de esfuerzo convencional, se decidió realizar estudio de perfusión con SPECT-Sesta-MIBI dipiridamol cuyo reporte fue de alteraciones mínimas. Ante esta situación se decidió el practicar la angiografía coronaria documentando lesiones obstructivas en las arterias descendente anterior, circunfleja y derecha, con adecuada función ventricular (*Figura 8*). En razón de los resultados la paciente fue sometida a tratamiento quirúrgico mediante revascularización aorto-coronaria.

## DISCUSIÓN

La calcificación de las placas aterosclerosas es un proceso activo que se observa sólo cuando participan todos los mecanismos de esta enfermedad. Es muy similar al que se observa en los huesos.<sup>19</sup> Aunque el grado de calcificación es mayor conforme la placa es más avanzada, es posible visualizar pequeños depósitos de calcio en placas jóvenes que de acuerdo a los actuales conocimientos, son aquellas que con mayor frecuencia pueden dar lugar a los síndromes coronarios agudos.<sup>12-14,26,30,32-42</sup>



Nuestro estudio tuvo el propósito fundamental de correlacionar el grado de obstrucción en las arterias coronarias con el grado de calcificación medido a través de tomografía helicoidal. El criterio para definir el grado de obstrucción posiblemente fue demasiado exigente ( $\geq 70\%$  al menos en una arteria)<sup>31</sup> en comparación con la mayoría de los reportes de la literatura en donde se considera la obstrucción significativa cuando es  $\geq 50\%$ ,<sup>3,10,14,17,21,25,27-30,32,33,36,39,40,42-61</sup> ello se tradujo en la disminución de la sensibilidad en nuestro estudio y mejoría en la especificidad (verdaderas negativas). Es claro también que el tamaño de la muestra fue reducido y la edad del subgrupo de pacientes prácticamente fue entre la sexta y séptima décadas, sin embargo, la asociación de calcificación con la existencia de placas obstructivas fue altamente significativa ( $p < 0.001$ ), con un valor predictivo positivo y negativo del 64 y 92%, riesgo relativo y razón de

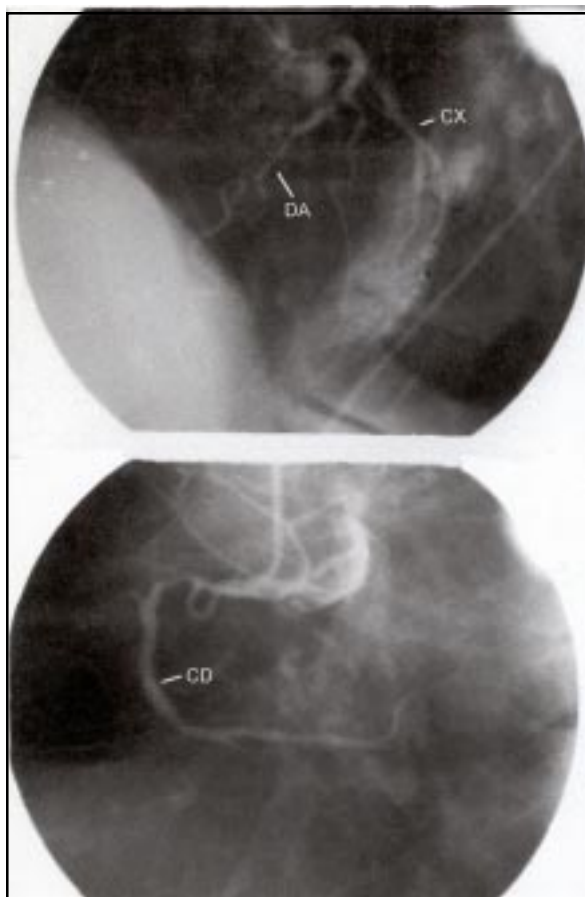


FIG. 8: Angiografía coronaria que muestra lesiones obstructivas de arteria descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha.

momios de 2.08 y 21.6 respectivamente, similares a lo reportado en la literatura.<sup>3,7,32,36,43</sup>

La tomografía de las arterias coronarias es un procedimiento sencillo y sin ningún riesgo para el paciente. De acuerdo con las recomendaciones del American Heart Association y de otros centros, pudiera realizarse a manera de evaluación inicial en pacientes con dolor torácico previo a otras pruebas diagnósticas como la de esfuerzo o la angiografía coronaria, o bien como inicio de la terapéutica a manera de prevención primaria. En otros casos, puede emplearse para la detección temprana de enfermedad coronaria. Un tercer grupo sería en pacientes en quienes el seguimiento de la enfermedad coronaria aterosclerosa, a intervalos regulares, permitiría realizar una evaluación de la progresión de la enfermedad o del efecto del control de los factores de riesgo ya conocidos.<sup>3,19</sup>

Este procedimiento podría utilizarse de manera práctica para la definición de la enfermedad aterosclerosa como un sustituto de la edad, la virtud de esto radica en que la existencia de calcificación, puede definir un factor de riesgo y agregarse a la lista de los otros factores ya conocidos de riesgo de enfermedad coronaria. El definir la existencia de placas en este estadio, aún sin manifestaciones clínicas de la enfermedad, cambiaría el enfoque hacia lo que sería la prevención secundaria que en conjunto con los otros factores de riesgo definidos como causales, condicionales o predisponentes, pueden clasificar a los pacientes en subgrupos con el riesgo de tener episodios isquémicos a corto o a largo plazo.<sup>62</sup>

Sin embargo, una de las desventajas del procedimiento, es particularmente en sujetos jóvenes,<sup>61</sup> en los que la ausencia de calcificación no descarta la posibilidad de la existencia de placas potencialmente peligrosas ya que algunos de nuestros pacientes estaban libres de calcificación y tuvieron infarto del miocardio con placa aterosclerosa documentada en la angiografía.<sup>26,44,62,63</sup>

Existen diferencias en el nivel de corte para el grado de calcificación cuantificado por la tomografía, ello depende de que la magnitud de la calcificación siempre es mayor que el grado de obstrucción por la placa aterosclerosa y su correlación con el sitio de mayor obstrucción no es muy exacta, sin embargo, existen reportes de lo contrario.<sup>30</sup> Rumberger en 1997, publicó diferentes niveles de corte para la calcificación, su sensibilidad

y especificidad, reportó que el índice de calcificación no sobrelapado entre 154 a 945 detectó el 100% de las obstrucciones significantes.<sup>14</sup> A pesar de lo anterior, la importancia de este estudio está en relación a la capacidad que tiene para detectar enfermedad aterosclerosa subclínica, con el beneficio potencial que esto significa.

Los resultados en relación al número de vasos con lesiones obstructivas, a pesar de lo reducido de la muestra, fue mejor en aquellos con lesión de dos o tres vasos y no así en aquellos con lesión univascular. Esta relación fue altamente significativa ( $p < 0.003$ )

### CONCLUSIONES

El índice de calcificación  $\geq$  a 150 utilizado en nuestro estudio estuvo asociado a lesiones obstructivas mayores o iguales al 70%. Permite identificar a sujetos con riesgo mayor en un subgrupo de población que fue llevado al estudio en razón de sintomatología típica o sugestiva de angina. En particular para aquellos pacientes con lesiones de dos o tres vasos.

La utilidad de este valor de corte en la población general no ha sido estudiada por lo que hay que tomarla con las reservas derivadas de las características muy particulares de la población incluida que se ubicó entre la sexta y séptima décadas de la vida.

### IMPLICACIONES CLÍNICAS

El estudio permite la detección no invasiva, en casos seleccionados, de pacientes asintomáticos con aterosclerosis en una etapa subclínica permi-

tiendo así guiar la dirección del estudio de estos pacientes y proporcionar el tratamiento adecuado según cada caso en particular; con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo cercano al de otras pruebas no invasivas, como el de la prueba de esfuerzo. Brinda la posibilidad, de acuerdo a los nuevos lineamientos de prevención primaria del riesgo de aterosclerosis y cardiopatía isquémica, de iniciar la prevención secundaria a niveles óptimos ante la evidencia de las calcificaciones que traducen enfermedad aterosclerosa. En aquellos en donde ya existen síntomas y datos de isquemia miocárdica demostrada por cualquiera de los métodos habituales, permitiría contribuir en la estratificación del paciente en el subgrupo de riesgo que le corresponde e iniciar las medidas de prevención secundaria y farmacológicas correspondientes, además de facilitar el seguimiento del comportamiento de las calcificaciones de una manera sencilla y sin ningún riesgo para el paciente.<sup>9</sup> Este procedimiento aún no ha sido aceptado para la realización como prueba de escrutinio, sin embargo, en sujetos con más de dos factores de riesgo es inequívoca su utilidad clínica.

### AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Servicio de Tomografía Axial Computada de nuestra Institución por la colaboración en la realización de la investigación y en especial a la Dra. Julieta Rodríguez, Jefe de Servicio por su orientación y apoyo científico (y al Técnico Fernando García por su constante disposición a la realización de los estudios.)



## REFERENCIAS

1. ROSAMOND WD, CHAMBLESS LE, FOLSOM AR, ET AL: *Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994 [see comments]*. N Engl J Med 1998; 339: 861-7.
2. LEVY D, THOM TJ: *Death rates from coronary disease-progress and a puzzling paradox [editorial; comment] [see comments]*. N Engl J Med 1998; 339: 915-7.
3. RUMBERGER JA, BRUNDAGE BH, RADER DJ, KONDOS G: *Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons [published erratum appears in Mayo Clin Proc 1999 May; 74(5): 538]*. Mayo Clin Proc 1999; 74: 243-52.
4. KNOPP RH: *Drug treatment of lipid disorders*. New England Journal of Medicine 1999; 341: 498-511.
5. MURRAY CJ, LOPEZ AD: *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study [see comments]*. Lancet 1997; 349: 1269-76.
6. SASAKI F, KOGA S, TAKEUCHI A: *[Computed tomographic detection of calcification within the heart and the thoracic aorta (author's transl)]*. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1982; 42: 123-9.
7. AGATSTON AS, JANOWITZ WR, HILDNER FJ, ZUSMER NR, VIARNONTE M, JR., DETRANO R: *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 827-32.
8. HABERL R, KNEZ A, BECKER A, BECKER C, MAASS A, BRUNING R, ET AL: *[Significance of calcium detection with electron-beam tomography in coronary disease]*. Radiologe 1998; 38: 999-1005.
9. CALLISTER TQ, COOIL B, RAYA SP, LIPPOLIS NJ, RUSSO DJ, RAGGI P: *Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method [see comments]*. Radiology 1998; 208: 807-14.
10. ARAD Y, SPADARO LA, ROTH M, SCORDO J, GOODMAN K, SHERINAN S, ET AL: *Correlations between vascular calcification and atherosclerosis: a comparative electron beam CT study of the coronary and carotid arteries*. J Comput Assist Tomogr 1998; 22: 207-11.
11. JANOWITZ WR, AGATSTON AS, VIAMONTE M, JR: *Comparison of serial quantitative evaluation of calcified coronary artery plaque by ultrafast computed tomography in persons with and without obstructive coronary artery disease*. Am J Cardiol 1991; 68: 1-6.
12. SCHMERMUND A, RUMBERGER JA, COLTER JF, SHEEDY PF, 2ND, SCHWARTZ RS: *Angiographic correlates of "spotty" coronary artery calcium detected by electron-beam computed tomography in patients with normal or near-normal coronary angiograms*. Am J Cardiol 1998; 82: 508-11.
13. SANGIORGI G, RUMBERGER JA, SEVERSON A, EDWARDS WD, GREGOIRE 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 noncalcifying methodology*. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 126-33.
14. RUMBERGER JA, SHEEDY PF, BREEN JF, SCHWARTZ RS: *Electron beam computed tomographic coronary calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis*. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1542-8.
15. RUMBERGER JA, SIMONS DB, FITZPATRICK LA, SHEEDY PF, SCHWARTZ RS: *Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study [see comments]*. Circulation 1995; 92: 2157-62.
16. VALLABHAJOSULA S, FUSTER V: *Atherosclerosis: imaging techniques and the evolving role of nuclear medicine*. J Nucl Med 1997; 38: 1788-96.
17. SCHMERMUND A, BAUMGART D, GORGE G, SEIBEL R, GRONEMEYER D, ERBEL R: *Non-invasive visualization of coronary arteries with and without calcification by electron beam computed tomography*. Herz 1996; 21: 118-26.
18. MAUTNER GC, MAUTNER SL, FROEHLICH J, FEUERSTEIN IM, PROSCHAN MA, ROBERTS WC, ET AL: *Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation [see comments]*. Radiology 1994; 192: 619-23.
19. WEXLER L, BRUNDAGE B, CROUSE J, DETRANO R, FUSTER V, MADDAHI J, ET AL: *Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group*. Circulation 1996; 94: 1175-92.
20. FUSTER V, LEWIS A: *Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology [published erratum appears in Circulation 1995 Jan 1; 91(1): 256]*. Circulation 1994; 90: 2126-46.
21. MAILHAC A, BADIMON JJ, FALLON JT, FERNANDEZ-ORTIZ A, MEYER B, CHESEBRO JH, ET AL: *Effect of an eccentric severe stenosis on fibrin (ogen) deposition on severely damaged vessel wall in arterial thrombosis. Relative contribution of fibrin (ogen) and platelets*. Circulation 1994; 90: 988-96.
22. MORENO PR, FALK E, PALACIOS IF, NEWELL JB, FUSTER V, FALLON JT: *Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture*. Circulation 1994; 90: 775-8.
23. SCHMERMUND A, BAILEY KR, RUMBERGER JA, REED JE, SHEEDY PF, 2ND, SCHWARTZ RS: *An algorithm for noninvasive identification of angiographic three-vessel and/or left main coronary artery disease in symptomatic patients on the basis of cardiac risk and electron-beam computed tomographic calcium scores*. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 444-52.
24. MAHER JE, RAZ JA, BIELAK LF, SHEEDY PF, 2ND, SCHWARTZ RS, PEYSER PA: *Potential of quantity of coronary artery calcification to identify new risk factors for asymptomatic atherosclerosis*. Am J Epidemiol 1996; 144: 943-53.
25. BEHRENBECK T, GERBER TC, RUMBERGER JA: *[Electron beam tomography in cost effective diagnosis of coronary heart disease]*. Radiologe 1996; 36: 327-36.

26. 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.
27. BUDOFF MJ, GEORGIU D, BRODY A, AGATSTON AS, KENNEDY J, WOLFKIEL C, ET AL: *Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study.* Circulation 1996; 93: 898-904.
28. SELVESTER RH, AHMED J, TOLAN GD: *Asymptomatic coronary artery disease detection: update 1996. A screening protocol using 16-lead high-resolution ECG, ultrafast CT, exercise testing, and radionuclear imaging.* J Electrocardiol 1996; 29: 135-44.
29. GUERCI AD, SPADARO LA, POPMA JJ, GOODMAN KJ, BRUNDAGE BH, BUDOFF M, ET AL: *Relation of coronary calcium score by electron beam computed tomography to arteriographic findings in asymptomatic and symptomatic adults.* Am J Cardiol 1997; 79: 128-33.
30. KAJINAMI K, SEKI H, TAKEKOSHI N, MABUCHI H: *Coronary calcification and coronary atherosclerosis: site by site comparative morphologic study of electron beam computed tomography and coronary angiography.* J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1549-56.
31. *Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial.* N Engl J Med 1984; 310: 750-8.
32. RUMBERGER JA, SHEEDY PF, 3RD, BREEN JF, SCHWARTZ RS: *Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram. Effect of patient's sex on diagnosis [see comments].* Circulation 1995; 91: 1363-7.
33. BREEN JF, SHEEDY PF, SCHWARTZ RS, ET AL: *Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease.* Radiology 1992; 185: 435-9.
34. MASUDA Y, TAKASU J, KUMAI T, NAITOU S: *[Evaluation of arterial sclerosis by CT, MR imaging and MR angiography].* Nippon Rinsho 1993; 51: 2037-42.
35. PLAINFOSSE MC: *[Detection of coronary calcifications and coronary disease].* Presse Med 1994; 23: 845-7.
36. RUMBERGER JA, SCHWARTZ RS, SIMONS DB, SHEEDY PF, 3RD, EDWARDS WD, FITZPATRICK LA: *Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy.* Am J Cardiol 1994; 73: 1169-73.
37. YAGHOUBI S, TANG W, WANG S, ET AL: *Offline assessment of atherosclerotic coronary calcium from electron beam tomograms.* Am J Card Imaging 1995; 9: 231-6.
38. SCHMERNUND A, RENSING BJ, SHEEDY PF, BELL MR, RUMBERGER JA: *Intravenous electron-beam computed tomographic coronary angiography for segmental analysis of coronary artery stenoses.* J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1547-54.
39. YAMAMOTO H, IMAZU M, HATTORI Y, TADEHARA F, YAMAKIDO M, NAKANISHI T, ET AL: *Predicting angiographic narrowing > or = 50% in diameter in each of the three major arteries by amounts of calcium detected by electron beam computed tomographic scanning in patients with chest pain.* Am J Cardiol 1998; 81: 778-80.
40. ERBEL R, GE J, GORGE G, MOHLENKAMP S, BAUMGART D, VON BIRGELEN C, ET AL: *[New imaging methods for visualizing coronary arteries].* Z Kardiol 1998; 87: 61-73.
41. BECKER CR, KNEZ A, JAKOBS TF, ET AL: *Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT.* Eur Radiol 1999; 9: 620-4.
42. STANFORD W, THOMPSON BH: *Imaging of coronary artery calcification: Its importance in assessing atherosclerotic disease.* Radiol Clin North Am 1999; 37: 257-72.
43. RUMBERGER JA, BEHRENBEC T, BREEN JF, SHEEDY PF, 2ND: *Coronary calcification by electron beam computed tomography and obstructive coronary artery disease: a model for costs and effectiveness of diagnosis as compared with conventional cardiac testing methods.* J Am Coll Cardiol 1999; 33: 453-62.
44. MAHER JE, BIELAK LF, RAZ JA, SHEEDY PF, 2ND, SCHWARTZ RS, PEYSER PA: *Progression of coronary artery calcification: a pilot study.* Mayo Clin Proc 1999; 74: 347-55.
45. GREASER LE, 3RD, YOON HC, MATHER RT, MCNITT-GRAY M, GOLDIN JG: *Electron-beam CT: the effect of using a correction function on coronary artery calcium quantitation.* Acad Radiol 1999; 6: 40-8.
46. SCHMERNUND A, BAUMGART D, GORGE G, GRONEMEYER D, SEIBEL R, BAILEY KR, ET AL: *Measuring the effect of risk factors on coronary atherosclerosis: coronary calcium score versus angiographic disease severity [published erratum appears in J Am Coll Cardiol 1998 Aug; 32(2): 555].* J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1267-73.
47. SCHMERNUND A, BAUMGART D, ADAMZIK M, ET AL: *Comparison of electron-beam computed tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and noncalcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease.* Am J Cardiol 1998; 81: 141-6.
48. REDDY GP, CHEMOFF DM, ADAMS JR, HIGGINS CB: *Coronary artery stenoses: assessment with contrast-enhanced electron-beam CT and axial reconstructions.* Radiology 1998; 208: 167-72.
49. BAUMGART D, SCHMERNUND A, GOERGE G, ET AL: *Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis.* J Am Coll Cardiol 1997; 30: 57-64.
50. NAKANISHI T, ITO K, IMAZU M, YAMAKIDO M: *Evaluation of coronary artery stenoses using electron-beam CT and multiplanar reformation.* J Comput Assist Tomogr 1997; 21: 121-7.
51. RUMBERGER JA, SHEEDY PF, 2ND, BREEN JF, FITZPATRICK LA, SCHWARTZ RS: *Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification.* Mayo Clin Proc 1996; 71: 369-77.
52. ERBEL R, GE J, BOCKISCH A, KEAMEY P, GORGE G, HAUDE M, ET AL: *Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris.* Eur Heart J 1996; 17: 880-9.
53. SHEMES J, TENENBAUM A, FISMAN EZ, APTER S, RATH S, ROZENMAN J, ET AL: *Absence of coronary calcification on*

- double-helical CT scans: predictor of angiographically normal coronary arteries in elderly women?* Radiology 1996; 199: 665-8.
54. DETRANO R, HSIAI T, WANG S, ET AL: *Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography [see comments]*. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 285-90.
  55. STANFORD W, TRAVIS ME, THOMPSON BH, REINERS TJ, HASSON RR, WINNIFORD MD: *Electron-beam computed tomographic detection of coronary calcification in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: predictability of restenosis. A preliminary report*. Am J Card Imaging 1995; 9: 257-60.
  56. THOMAS PJ, MCCOLLOUGH CH, RITMAN EL: *An electron-beam CT approach for transvenous coronary arteriography*. J Comput Assist Tomogr 1995; 19: 383-9.
  57. PATTERSON RE, HOROWITZ SF, EISNER RL: *Comparison of modalities to diagnose coronary artery disease*. Semin Nucl Med 1994; 24: 286-310.
  58. KHAN A, MOND DJ, KALLMAN CE, MURATA K, ROJAS KA, HERMAN PG: *Computed tomography of normal and calcified coronary arteries*. J Thorac Imaging 1994; 9: 1-7.
  59. KOSLING S, HOFFMANN U, ROTHER T, LIEBERENZ S, HEY-WANG-KOBRUNNER SH, SCHULZ HG: *[Detection of coronary calcification by ultrafast CT compared with coronary angiography]*. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1994; 161: 501-4.
  60. SANDRICK K: *Cine CT shows calcium prior to onset of CAD*. Diagn Imaging (San Franc) 1992; 14: 83-4, 92.
  61. MASUDA Y, NAITO S, AOYAGI Y, YAMADA Z, UDA T, MOROOKA N, ET AL: *Coronary artery calcification detected by CT: clinical significance and angiographic correlates*. Angiology 1990; 41: 1037-47.
  62. HOEG JM, FEUERSTEIN IM, TUCKER EE: *Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia*. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1066-74.
  63. SCHMERMUND A, BAUMGART D, GORGE G, SEIBEL R, GRONEMEYER D, GE J, ET AL: *Coronary artery calcium in acute coronary syndromes: a comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina [see comments]*. Circulation 1997; 96: 1461-9.

