

3. ECOGRAFIA INTRAVASCULAR

3.1. INTRODUCCION

La ecografía intracoronaria es una técnica que permite la visualización en cortes tomográficos de las arterias coronarias, obteniendo información de todos sus componentes, pared arterial, placa de ateroma y luz vascular. La angiografía coronaria proporciona imágenes de la disminución de la luz del vaso debido a la placa aterosclerótica. Sin embargo, no proporciona información sobre la estructura de la pared arterial ó de la placa aterosclerótica. La ecografía intracoronaria permite evaluar el tamaño, localización y composición de la placa ateromatosa, además de toda la pared arterial. Por otra parte, dicha técnica proporciona una información directa de los efectos producidos por el intervencionismo sobre la placa y la pared arterial.

El primer sistema de imagen ultrasonidos intracardíacos fue desarrollado por Bom y cols en 1971 en Rotterdam, visualizando las cavidades intracardíacas y válvulas (Bom 1989). A mediados de la década de los 80 varios grupos comenzaron a trabajar con diferentes sistemas de catéteres que permitieron visualizar la placa aterosclerótica. Fue en 1988 cuando Paul G.Yock describió las primeras imágenes intracoronarias en humanos.

3.2. CARACTERÍSTICAS DEL CATÉTER

El desarrollo tecnológico ha permitido miniaturizar los transductores de ultrasonidos hasta ser capaces de montarlos en catéteres de 3 French (diámetro: 1 mm) (Intervalo; 2,6 Fr a 3,5 Fr). Los transductores de ultrasonidos intravasculares operan con frecuencias de 20 a 50 MHz, permitiendo una mayor resolución lateral y axial, a expensas de una menor

capacidad de penetración. Sin embargo, debido al pequeño tamaño de las arterias coronarias y a que la pared arterial esta a solo unos milímetros de distancia del transductor permite una visualización de todas las capas de la arteria.

Existen en la actualidad dos sistemas de aparatos de ultrasonidos: unos que emplean un transductor que rota de forma mecánica, y otros de alineamiento de fase.

En los aparatos mecánicos existe un único transductor que se encuentra localizado cerca de la punta del catéter y rota mediante la ayuda de un motor externo a 1.200-1.800 rpm. Durante esta rotación interroga los distintos sectores de la pared arterial creando una imagen de corte de la arteria de 360 ° perpendicular al eje largo del catéter y la arteria. El transductor está protegido por una vaina de plástico para evitar el daño de la arteria durante el movimiento de rotación. Este sistema requiere la irrigación con solución salina previamente a la inserción del catéter en la arteria coronaria.

En los sistemas de alineación de fase, múltiples cristales de ultrasonidos están montados alrededor de la parte más distal del catéter, sin partes móviles, y las señales recibidas por cada uno de ellos se digitalizan, amplifican y reconstruyen mediante un complejo algoritmo en una imagen de corte circunferencial de la arteria. En los modelos actualmente disponibles la imagen se actualiza a 10 imágenes/sg, a diferencia de las 20-30 imágenes/sg que se obtienen con los transductores mecánicos.

En la figura 16 se muestra un esquema de las partes del catéter con una breve descripción de los componentes. En los modelos iniciales la guía estaba situada en la punta del sistema. Actualmente los nuevos diseños se presentan con una luz para acomodar la guía de 0,014 pulgadas que permite el avance del catéter a través de la arteria coronaria. El sistema también posee una puerta ó llave para administrar suero salino, el cual proporciona un medio acústico dentro del catéter. El transductor se sitúa en la parte distal del catéter y es movable dentro de una vaina, lo que permite efectuar una visualización a velocidades constantes ó manual. En la parte proximal del catéter existe la conexión mecánica y eléctrica para conectar el sistema a la consola.

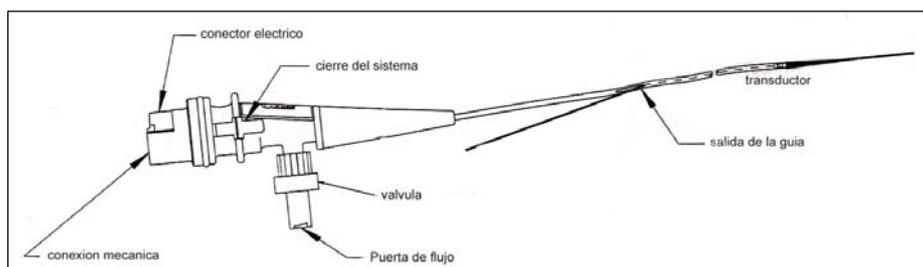


Figura 16. Esquema de un catéter de ecografía intravascular.

3.3. TÉCNICA DE EXPLORACIÓN

La técnica de exploración consiste en la introducción del catéter de ultrasonidos en el interior de las arterias coronarias de forma similar a un catéter-balón. Como se ha comentado en el párrafo anterior, se utiliza una guía de angioplastia, dejando la punta del catéter distalmente al segmento que queremos estudiar guiado mediante fluoroscopia. En el caso de los modelos mecánicos, una vez colocado el catéter se activa el transductor que inicia la rotación y la adquisición de imágenes. Algunos de éstos sistemas precisan una irrigación previa y/o constante para la obtención de una buena imagen. La irrigación se realiza desde fuera manualmente con suero salino a través de un sistema de jeringas conectadas con la luz del catéter. Cuando obtenemos la imagen intracoronaria se inicia la retirada del catéter de forma automática ó manual dependiendo del equipo y tipo de transductor utilizado. Habitualmente la velocidad de retirada es de 0,5-1 mm/sg. Las imágenes son grabadas en un vídeo para analizar posteriormente.

3.4. INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

3.4.1. Arterias coronarias normales

La pared arterial esta formada por tres capas principales: la íntima, media y adventicia. La *intima* esta constituida por una capa de células endoteliales cubiertas por una delgada capa de tejido conectivo y células musculares lisas. Ocurre un engrosamiento fisiológico de la íntima con la edad, siendo común un engrosamiento difuso intimal visto por ultrasonidos en pacientes ancianos (250 μ). La *capa media* está formada fundamentalmente de células musculares lisas con bajo contenido en

colágeno y fibras elásticas. Su espesor medio es de $200\ \mu$. Esta composición hace que la imagen en ultrasonidos de la capa media sea hipocogénica (ecoluciente). Finalmente, la *adventicia* esta compuesta por colágeno y fibras elásticas, con un grosor aproximado de $300\text{-}500\ \mu$. Dos láminas de tejido elástico separan la media de la intima (lámina elástica interna) y de la adventicia (lámina elástica externa).

En la población sana se describe un patrón ecocardiográfico homogéneo, en el que se diferencian dos capas, una capa interna que correspondería a la íntima ó al complejo intima-media, y la capa más externa que corresponde a la adventicia. En personas sanas la íntima no se visualiza debida a que los modelos actuales no tienen la resolución suficiente para identificar dicha capa. Sin embargo, este patrón homogéneo de la pared del vaso es poco frecuente encontrarlo en la población, aun en ausencia de enfermedad aterosclerótica. Ligeros engrosamientos intimales ($<300\ \mu$) que no inducen estrechamiento de la luz del vaso son considerados fisiológicos; estos engrosamientos se identifican como una línea ecogénica diferenciada cercana a la luz; la lámina elástica interna y la capa media contribuyen a la formación de esta imagen. En estos casos la imagen que observamos por ecografía es el patrón de tres capas, que representa un cierto grado de engrosamiento intimal (Figuras 17).

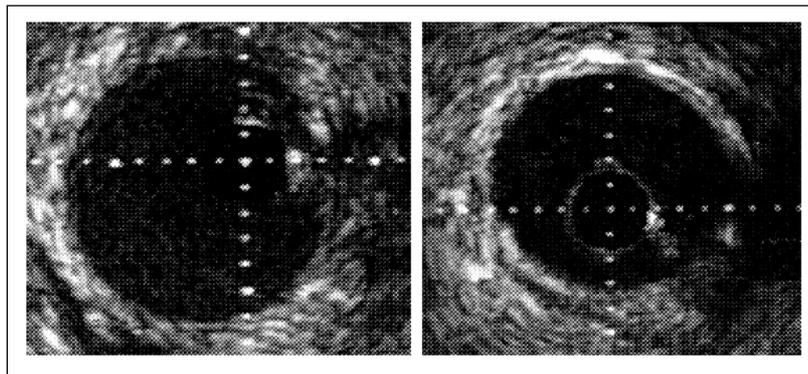


Figura 17. En la imagen de la izquierda se observa un patrón de dos capas en una persona sana. En la imagen de la derecha se observa un patrón de tres capas, siendo más marcado en el arco de circunferencia inferior.

3.4.2. Enfermedad aterosclerótica.

La angiografía de contraste es la técnica más utilizada en la actualidad para evaluar la enfermedad coronaria *in vivo*, así como los resultados de la terapéutica intervencionista, la cual proporciona una imagen en dos dimensiones del contorno de la luz del vaso, pero no es capaz de visualizar la placa de ateroma; dar una imagen detallada de su morfología ni de su composición. La incapacidad para evaluar directamente la placa de ateroma, la naturaleza difusa de la enfermedad y la obligada referencia a un segmento presumiblemente sano para su evaluación, hacen que la angiografía infraestime el grado de aterosclerosis cuando se compara con la histología (Schwartz 1975). Se ha demostrado una pobre correlación entre los hallazgos patológicos y los angiográficos con relación a la extensión y severidad de la enfermedad aterosclerótica coronaria (Grondin 1974). La experiencia con la ecografía intracoronaria ha confirmado la visualización de enfermedad aterosclerótica angiográficamente silente en los segmentos adyacentes a la lesión que se pretende tratar, esto conlleva que en la angiografíaelijamos como referencia un segmento que en realidad está enfermo (Porter 1993, Reddy 1994). Así, se ha observado la existencia de placa de ateroma por ecografía intracoronaria en segmentos angiográficamente normales ó con irregularidades luminales mínimas (Figura 18) (Erber1996)

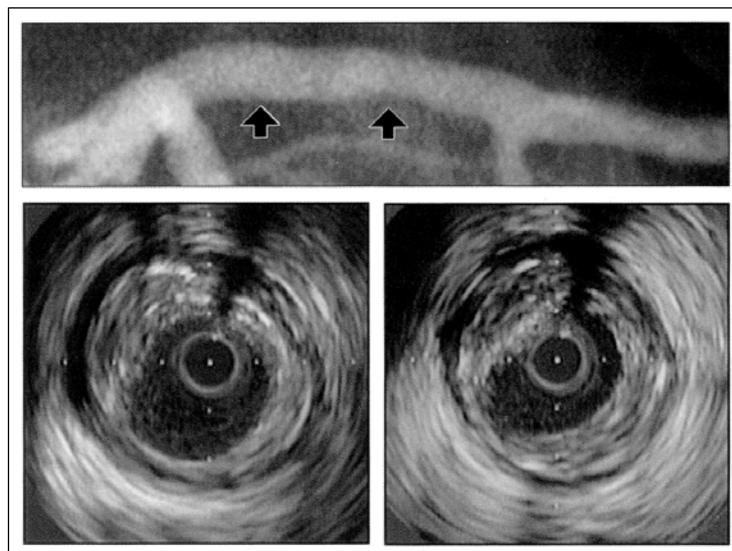


Figura 18. Infraestimación de la enfermedad aterosclerótica. En la angiografía se observan irregularidades luminales mínimas. Sin embargo, las dos imágenes ecográficas muestran afectación difusa arterial.

Nissen y cols (2001), observaron que los falsos negativos de la angiografía eran debidos principalmente a que la enfermedad aterosclerótica era difusa, al remodelado de la pared arterial y a la presencia de placas excéntricas.

La primera manifestación de la enfermedad aterosclerótica coronaria por ecografía intravascular es el engrosamiento intimal. Morfológicamente se visualiza un patrón característico de tres capas, que puede ser concéntrico ó excéntrico (Figura 19).

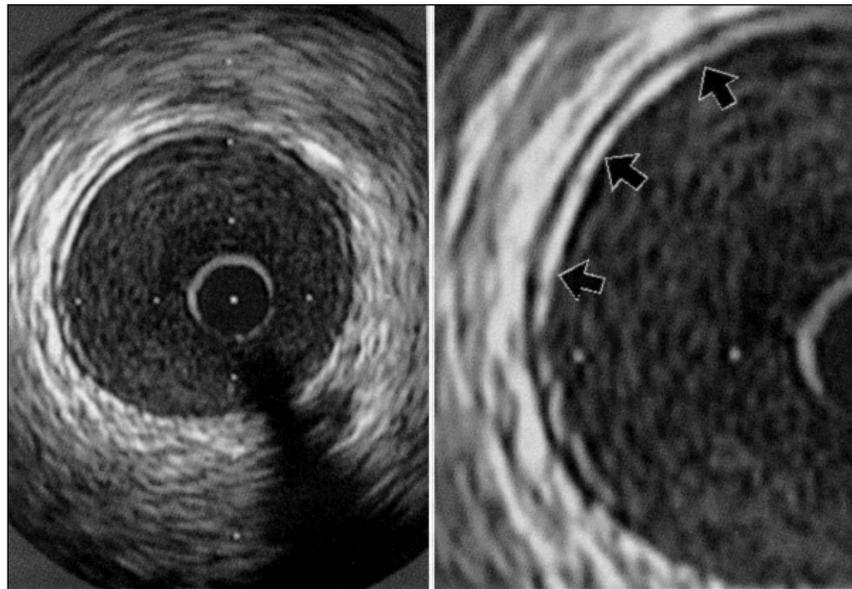


Figura 19. Ecografía intracoronaria. Corte transversal de una arteria coronaria. Se observa el patrón característico de tres capas.

Para cuantificar la severidad de la enfermedad aterosclerótica utilizamos el espesor intimal ó más apropiadamente el porcentaje del área total del vaso ocupada por la placa. Se ha observado en estudios comparativos, que la reducción de la luz del vaso no ocurre hasta que la placa no ocupa >40 % del área total del vaso. Esto se explica por el remodelado arterial, descrito por Glagov inicialmente en estudios necropsicos y posteriormente observado en ecografía intravascular (Glagov 1987).

Las lesiones ateroscleróticas que ocupan <20 % del área total del vaso se consideran ligeras, y si ocupan aproximadamente el 20-40 % son

moderadas. Si el área de la placa es >40 % puede reducir el área de luz, considerándose aterosclerosis severa (Tabla XVI).

Tabla XVI. Severidad de la aterosclerosis coronaria por ecografía intravascular

Intima normal	Patrón homogéneo o patrón de tres capas con engrosamiento intimal <0,3 U
Aterosclerosis mínima	Area del vaso ocupada <20%
Aterosclerosis moderada	Area del vaso ocupada 20-40%
Aterosclerosis severa	Area del vaso ocupada >40%

3.4.3. Composición de la placa

La ecorefringencia de los diferentes componentes de la placa, varía según el sistema de ultrasonidos utilizado. Para medir la intensidad ecogénica y sus variaciones en las diferentes placas, comparamos la ecointensidad (ó ecorefringencia) de la íntima con la de la adventicia. Así definiremos una placa "blanda" cuando la ecorefringencia del espesor intimal sea menor que la adventicia. Y placas "duras ó fibrosas" cuando la ecorefringencia sea igual ó mayor que la de la adventicia (Tabla 17 y figura 20, ver página siguiente). Se considera que las placas blandas son más ricas en sustancias lipídicas y las duras en colágeno y fibrinógeno. La presencia de alta ecorefringencia con sombra acústica es específica de calcificación, siendo ésta imagen muy sensible y específica de placa calcificada. Histológicamente, la mayoría de las placas ateroscleróticas son raramente homogéneas (>80% del área igual composición); con frecuencia contienen varios componentes con diferente ecorefringencia (placas mixtas).

La calcificación se cuantifica según el arco de circunferencia del vaso que afecta: Grado 0: no se observa calcificación; Grado 1+ ó ligera, afecta <90° del arco; Grado 2+ ó moderada, afecta entre 90°-180° del arco, y Grado 3+ ó severa cuando, afecta >180° del arco de la circunferencia.

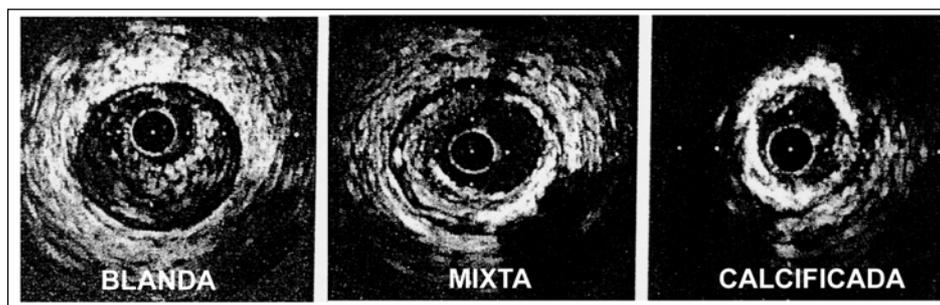


Figura 20. Ejemplos de placas blanda, mixta y calcificada por ecografía intravascular. En la placa mixta se observa en el cuadrante inferior derecho una sombra acústica debido a calcificación de la placa ateromatosa.

Tabla 17. Relación entre las características ecográficas e histológicas

Característica ecográficas	Histología
Ecorefringencia < que adventicia	Tejido fibrocelular, trombo
Ecorefringencia > que adventicia	Tejido fibroso denso
Alta ecorefringencia más sombra	Calcio
Placas homogéneas	Placas mixtas
Baja refringencia	Placas blandas/fibrosas
Alta refringencia	Placas fibrosas/calcificadas
Calcificación	Placas fibrocalcificadas

3.4.4. Stent coronario y ecografía intravascular

La composición metálica del stent hace que se produzca una señal intensa por ultrasonidos, lo que permite la diferenciación de la pared del vaso con los “strut” del stent (Figura 21).

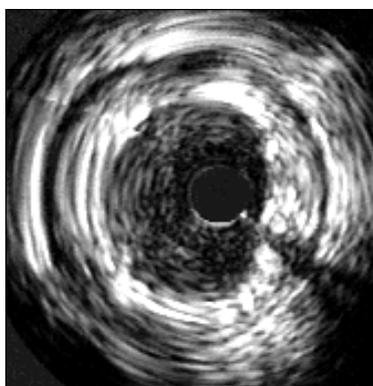


Figura 21. Imagen de ecografía intracoronaria de un stent inmediatamente después de la implantación. La placa excluida por el stent es concéntrica con un ligero aumento del grosor entre las 2 y 5 horas. Asimismo, se observan los “struts” y el artefacto de la guía a las “4 horas”.

La ecografía intravascular es muy útil para visualizar el stent después de la angioplastia. Permite evaluar dos parámetros básicos relacionados con el inadecuado despliegamiento ó implantación del stent:

- a) Aposición. Indica cuando la parte del metal del stent queda en contacto con la superficie del vaso. Cuando la aposición es parcial ó incompleta, se origina una alteración del flujo en la zona al quedar una porción del stent proyectada hacia la luz. Este hecho puede incrementar el riesgo de trombosis subaguda. La aposición incompleta del stent se observa en un 3-10 % de los casos y ocurre en la mayoría de las veces a nivel de los extremos del stent. Diversos estudios han demostrado que se obtiene una aposición correcta del stent a la pared arterial con inflados de balón a presiones superiores a la nominal.
- b) Expansión. Se refiere a la obtención de las dimensiones del stent estimadas por el fabricante después de liberarlo con el balón. La expansión es incompleta cuando algún segmento del stent no alcanza unas dimensiones mínimas en comparación con los segmentos de referencia distal y proximal. Una expansión inadecuada del stent ocurre más frecuentemente en lesiones calcificadas.
- c) Simetría. Se cuantifica obteniendo un índice mediante la división del diámetro mayor por el diámetro menor del vaso. Se considera que el índice de simetría debe ser >0.8 . Sin embargo, al evaluar la simetría debe de diferenciarse de las imágenes distorsionadas debidas a que el catéter esta colocado excéntrico dentro de la luz (Figura 22).



Figura 22. Distorsión del caso debido a que el catéter esta situado excéntrico dentro de la luz del vaso dando un error de paralelaje.

3.5. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA ECOGRAFÍA INTRAVASCULAR

3.5.1. Ecografía intravascular en la angioplastia con balón

La utilización de la ecografía intravascular antes y después de la angioplastia con balón nos permite el análisis *in vivo* de los mecanismos de ganancia luminal y posibles complicaciones asociadas con el procedimiento.

La ganancia luminal conseguida tras la angioplastia con balón se debe no solo a la reducción del área de la placa (por compresión ó redistribución de la placa) sino al incremento del área total del vaso ó a ambos (Burkhard- Meier 1996; Tenaglia 1992). Batipsta y cols observaron la combinación del 43 % por estiramiento de la pared del vaso y el 57% por la reducción de la placa. Asimismo, Braden y cols (1994) observaron que el estiramiento de la pared del vaso contribuía en un 81 % frente al 19 % de la reducción de la placa en la ganancia luminal. Por el contrario, Burkhard--Meier encontraron que la ganancia luminal se debe en un 35% a estiramiento del vaso y en un 65% a reducción de la placa. Estas diferencias se pueden explicar por las diferentes respuestas a la dilatación con balón según el tipo de lesión. Se ha visto que le estiramiento del vaso es mayor en las lesiones excéntricas con porciones del vaso libres de enfermedad, mientras que la reducción de la placa es predominante en los síndromes coronarios agudos donde el tipo de lesión tiene un gran contenido en material trombótico (Franzen 1998). La utilización de la ecografía intravascular ha modificado la estrategia de dilatación a la hora de la elección del tamaño del balón y la presión de inflado. Con la ecografía la selección del tamaño del balón puede estar basada en las medidas del área total del vaso. El Estudio CLOUT (Clinical Outcomes with Ultrasound Trial) (Stone GW 1997), propuso un aumento del tamaño del balón basado en el cálculo de la media de los diámetros del vaso; los resultados iniciales fueron muy favorables encontrando un incremento del área luminal sin una mayor incidencia en complicaciones. La eficacia de esta estrategia ha sido confirmada, mostrando una mayor ganancia luminal con una tasa de reestenosis baja (19%), utilizando un balón de diámetro igual al diámetro total del vaso a altas presiones (Schroeder 1999).

La mejor aplicación de la ecografía intracoronaria tras la realización de angioplastia con balón; es la detección de lesiones de alto riesgo a la hora

de desarrollar reestenosis. En el estudio PICTURE (Post Intra-Coronary Treatment Ultrasound Restenosis Evaluation) (1997); donde se estudiaron 200 pacientes con ecografía intravascular post angioplastia con balón, no se observó correlación entre la composición de las lesiones, la existencia de fracturas o disecciones después de la dilatación.

Mintz y cols (1996) estudiaron 360 pacientes con angiografía y ecografía intravascular inmediatamente después de la angioplastia y a los 6 meses del seguimiento. Dichos autores encontraron que el factor predictivo más importante de reestenosis es la cantidad de placa residual medida por ecografía intravascular post-intervención (64 % en ausencia de reestenosis versus 71 % en lesiones reestenóticas, $p < 0.001$). Resultados similares se han obtenido en el estudio GUIDE (Guidance by Ultrasound Imaging for Decision Endpoint; 1994), en el cual los parámetros predictivos de recurrencia de síntomas a largo plazo fueron la cantidad de placa residual y el diámetro luminal mínimo medido por ecografía intravascular tras el procedimiento intervencionista.

Gerber y cols (1992), propusieron una clasificación según los hallazgos morfológicos por ecografía intravascular después de la angioplastia con balón de acuerdo con el grado de ruptura de la placa y disección de la intima (Figura 23).

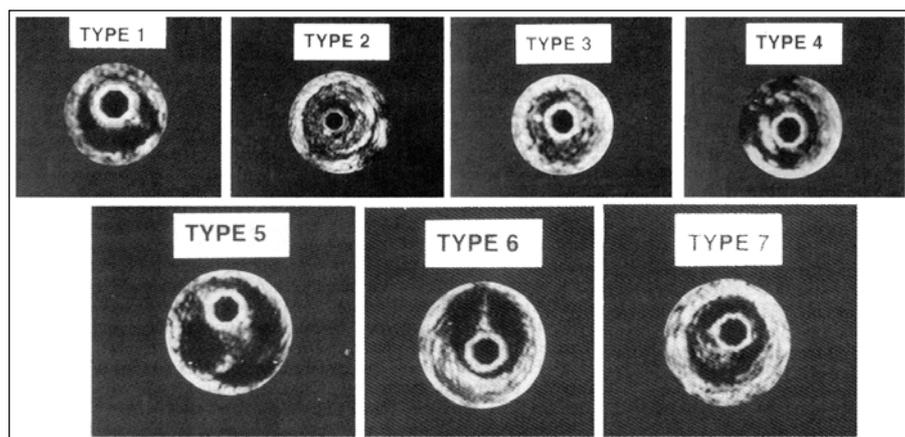


Figura 23. Cambios morfológicos por ecografía intravascular después de la angioplastia con balón. Ej. En el Tipo 1 hay alteraciones mínimas siendo el mecanismo de aumento de la luz y flujo por compresión de la placa. En el tipo 7 se observa una ruptura de la placa con disección medial.

La ecografía intravascular ha contribuido de manera decisiva en la comprensión de los mecanismos de reestenosis, mostrando que después

de la angioplastia con balón la pérdida de luz se debe principalmente al remodelado negativo del vaso, y en menor grado al crecimiento neointimal (Mintz 1996).

3.5.2. Ecografía intravascular en el stent

La ecografía intracoronaria ha tenido un papel esencial en la optimización de la implantación del stent. A inicios de la década de los 90, Tobis y Colombo vieron un alto porcentaje de expansión incompleta de stent por ultrasonidos que no habían sido detectados por angiografía. La ecografía intravascular mostró que el 80% de los stents implantados con presiones de 6-8 atm tenían problemas de expansión y aposición incompleta (Figura 24).

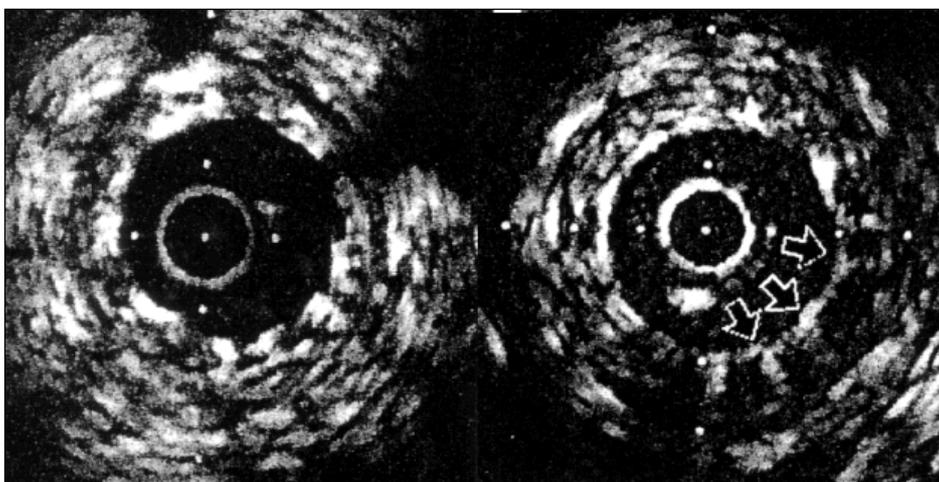


Figura 24. Imagen derecha: Stent completamente expandido y aposición correcta. Imagen izquierda. Se observa una buena expansión del stent pero aposición incompleta sobre la pared arterial en el cuadrante inferior derecho.

Estos mismos autores definieron expansión incompleta como la incapacidad de alcanzar una dimensión intra-stent de al menos el 80 % del promedio de los diámetros de referencia. Con la implantación del stent a altas presiones y guiados por ecografía intravascular, Colombo y cols (1995), en 359 pacientes consiguieron una expansión y aposición del stent completa en el 96% de los pacientes. Los enfermos con óptima expansión recibieron doble antiagregación (AAS y ticlopidina) en lugar de warfarina. La incidencia de trombosis aguda-subaguda fue <1 % y la tasa de revascularización por restenosis clínica fue del 13 % a los 6 meses

Basados en estas observaciones Colombo y cols (1995), introdujeron el concepto de implantación del stent a altas presiones con un régimen de doble antiagregación con ácido acetil salicílico y ticlopidina. Posteriormente estudios multicéntricos europeos y de EEUU han mostrado una baja tasa de trombosis subaguda del 0,6 al 2 %, con implantación a altas presiones (Karrillon 1996).

De la implantación de stent guiada por IVUS hemos aprendido como se debe implantar el stent para reducir el riesgo de trombosis subaguda. Asimismo, ello también ha comportado una reducción de la restenosis intra-stent. Por el otro lado, la ecografía intravascular puede facilitarnos la optimización de la expansión del stent y ayudarnos en otras situaciones tales como:

- 1.- Cálculo de la longitud de la lesión en los segmentos de referencia, para evitar la estenosis residual y la disección de los bordes tras la implantación del stent a altas presiones.
- 2.- Comprobar la presencia y extensión de la placa calcificada como factor limitante de la expansión del stent.
- 3.- Estudiar la ganancia del área luminal y comprobar que sea óptima en el segmento stentado.

3.5.3. Evaluación por ecografía intravascular de la hiperplasia intimal

La ecocardiografía intracoronaria nos ha mostrado que, a diferencia de la respuesta reestenótica tras la angioplastia y la aterectomía, en las cuales el proceso de reestenosis se debe a un mecanismo mixto de remodelado arterial y proliferación intimal; en el stent la reestenosis es debida primordialmente a proliferación intimal (Figura 25). En diversas series de ecografía intravascular la pérdida luminal tardía se correlaciona intensamente con el grado de hiperplasia intimal intra-stent (Painter 1995, Hoffmann 1996).

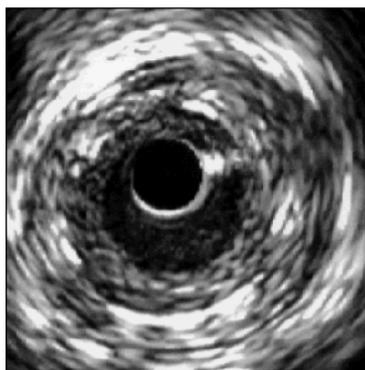


Figura 25. Imagen de ecografía intracoronaria que muestra una reestenosis importante del stent debido a hiperplasia intimal.

La distribución de la hiperplasia intimal intra-stent tiende a ser uniforme a lo largo del stent. En el modelo de Palmaz-Schatz existe una tendencia a existir una mayor proliferación neointimal en la articulación central (Dussailant 1995, Hoffmann 1996). Se ha observado correlación entre el crecimiento intimal y la carga de placa en la lesión pre-implantación stent (Hoffmann 1998). Existen estudios que demuestran que el área transversal luminal mínima medida por ecografía intravascular tras la implantación es un fuerte factor predictivo de reestenosis intra-stent (Hoffmann 1998, Moussa 1997). Asimismo, se ha observado que la tasa de reestenosis disminuye en función del incremento absoluto del área luminal mínima post-procedimiento. El grado de hiperplasia intimal intra-stent es independiente del tamaño de la luz intra-stent conseguida.

Tal como se ha comentado previamente, la implantación de stent a altas presiones guiado por angiografía y por ecografía intravascular tienen un papel relevante en la reducción de la tasa de reestenosis. En este sentido el estudio CRUISE (Can Routine Ultrasound Improve Stent Expansion) objetivó una reducción de la tasa de revascularización del 40% en el grupo de implantación del stent guiado por ecografía intravascular que se correlacionó con un incremento significativo del área luminal transversal post-implantación del stent. En el estudio AVID (Angiography Versus IVUS directed stent Deployment) se aleatorizó a 759 pacientes con lesiones nativas e injertos de safena a implantación guiada por ecografía intravascular *versus* angiografía. A los doce meses de seguimiento se observó una menor tendencia de tasa revascularización en los guiados por ecografía intravascular comparado con los guiados por angiografía (8% vs 12%) sin ser significativa. Sin embargo, fue estadísticamente

significativo a favor de los guiados por ecografía intravascular en arterias de $< 3,25$ mm de calibre, lesiones muy severas y en injertos de vena safena. Estudios observacionales multicéntricos utilizando ecografía intravascular como guía en la implantación del stent, sugirieron que la reestenosis podría reducirse en un 10 % al optimizar los resultados agudos (MUSIC, DeJaegere 1998). Por el contrario, en el reciente estudio denominado OPTICUS (Mudra 2001); con un diseño aleatorio y multicéntrico, se analiza la tasa de reestenosis medida por angiografía cuantitativa, a los 6 meses de la implantación de stent guiado por ecografía intravascular ó guiado por angiografía. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas ni en la tasa de reestenosis (24.5% vs 22.8%) ni en el diámetro luminal mínimo obtenido (1.95 mm vs 1.91 mm). A los doce meses; no se observó una mayor reducción de eventos cardíacos, ni en la tasa de revascularización, en el grupo de implantación de stent guiado por ecografía intravascular. Por tanto, éste estudio no apoya el uso rutinario de la ecografía intracoronaria en la implantación de stent para mejorar los resultados a medio-largo plazo.

3.5.4. Definición de reestenosis intra-stent por ecografía intravascular

Aunque por angiografía esta bien definido el valor a partir del cual se considera que existe reestenosis, por ecografía intravascular no se han establecido criterios de reestenosis intra-stent. Únicamente en el estudio de Mudra y cols (1997), los autores definieron como reestenosis intra-stent analizada por ecografía intravascular, cuando el área luminal mínima dentro del stent era $< 25\%$ de la media de las áreas lumbales de los segmentos de referencia (medida a los 3-5 mm del margen del stent). Sin embargo, está definición no está validada en estudios que analicen el flujo coronario. En la mayoría de estudios publicados de ecografía intravascular la hiperplasia intimal se cuantifica midiendo mediante planimetría el área transversal que ocupa entre el borde luminal y el borde del stent. Por otro lado, se consideraba que la reestenosis intra-stent es difusa si la disminución de la luz del vaso es $> 50\%$ de la longitud del stent, tanto por criterios angiográficos como ecográficos.

3.6. SEGURIDAD DE LA ECOGRAFÍA INTRAVASCULAR

En el estudio multicéntrico retrospectivo de Hausmann y cols (1995), en el que se analizaron las complicaciones asociadas al procedimiento de ecografía intravascular en 2207 pacientes (505 eran transplantes cardiacos recientes), la complicación que se observó más frecuentemente fue el espamo coronario, que ocurrió en un 3% de los casos. La disección coronaria (Figura 26) y la oclusión aguda fueron complicaciones que ocurrieron raramente, con una incidencia global de 0,4%. Las complicaciones mencionados son excepcionales después de un estudio diagnóstico de ecografía intravascular, particularmente si los pacientes presentan enfermedad coronaria estable; principalmente ocurren durante procedimientos terapéuticos donde es difícil conocer si la complicación esté relacionada con la intervención ó con la exploración de la ecografía intracoronaria.

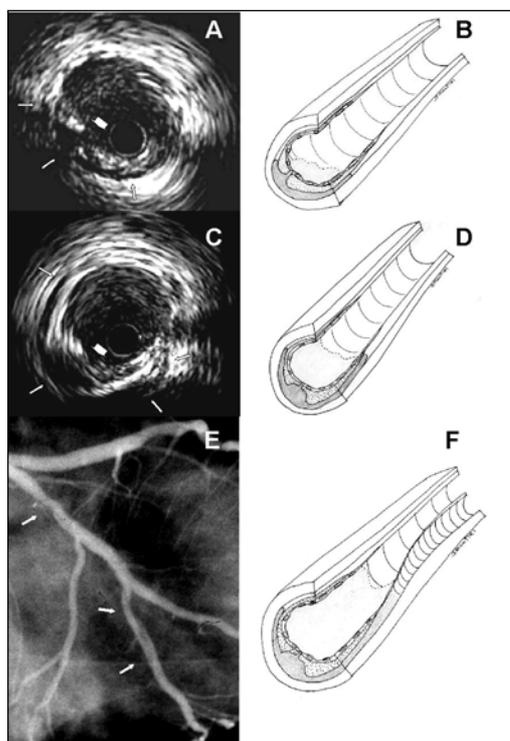


Figura 26. Imagen de ecografía intracoronaria seriadas en un paciente con un stent en la circunfleja. A: corte transversal a 5 mm proximal al borde distal del stent inmediatamente después de la implantación. Se observa un espacio libre de ecos (flecha blanca ancha) debido a una disección que se extiende a la capa media y en un arco de 100°. B: Diagrama que ilustra como dicha imagen esta cubierta por el stent. C: Estudio al mismo nivel a los 6 meses. Se observó un aumento de la imagen previa extendiéndose a la adventicia y un arco de 180°. D: Diagrama que ilustra la extensión de la disección que se atribuyó a la lesión por la guía o el catéter de ecografía. E: imagen angiográfica de la disección más allá del stent (flecha blanca superior). F: Diagrama mostrando la falsa luz distal al stent.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

4.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La implantación de stent tradicionalmente se realiza después de predilatar la lesión estenótica con un catéter balón convencional, lo que permite cruzar la lesión con mayor facilidad. Los primeros stent que se comercializaron tenían el inconveniente de que eran rígidos, el perfil era pobre, y había que montarlos sobre un balón. Posteriormente, aparecieron stents premontados sobre un balón, pero todavía eran poco flexibles. Sin embargo, en los últimos años el diseño de la mayoría de los stent y sistemas de implantación comercializados han mejorado sustancialmente el perfil de cruce, la flexibilidad, y la estabilidad sobre el balón. Ello ha permitido que en pacientes seleccionados la predilatación previa a la implantación del stent, no sea necesaria.

En la literatura han aparecido diversos estudios en los que se pone de manifiesto la viabilidad de la implantación de stent sin predilatación, la eficacia y su seguridad (Figulla 1998, Herz 1999, Hamon 1999). Se ha sugerido que esta estrategia ofrece diversas ventajas, tales como la disminución de la incidencia de fenómeno de no-reflujo, el cual se observa más frecuentemente durante la dilatación de placas inestables debido a la embolización distal de trombo o material aterosclerótica (Hamon 1999), y la reducción del riesgo de disecciones al sellar la placa rota o disecada directamente con el stent (Chan 2000). Asimismo, se ha señalado que puede reducir la isquemia miocárdica secundaria a la dilatación previa con el balón. A pesar del

amplio uso que ha experimentado recientemente la implantación de stent directo, en la literatura existe poca información en relación de los resultados clínicos a medio plazo (Wilson 2000, Oemrawsingh 2000) y se desconoce la tasa de reestenosis. Es bien conocido que la implantación del stent evita la reducción de la luz del vaso ocasionada por el efecto recoil y el remodelamiento negativo. El daño arterial y la respuesta endotelial a la presencia de un “cuerpo extraño” ocasiona una respuesta reparativa (hiperplasia intimal) secundaria que ocasiona una reducción de la luz del vaso a medio-largo plazo. Tal como se ha comentado en apartados anteriores, la tasa de reestenosis del stent con predilatación previa está bien establecida. Sin embargo, se desconoce la intensidad y distribución de la respuesta neoproliferativa después de la implantación de un stent sin predilatación previa. En el animal de experimentación se ha sugerido que la implantación directa de stent se asocia a una menor lesión intimal, y evita o reduce la ablación y denudación endotelial, y con ello provoca una menor respuesta reparativa hiperplásica (Roger 1996).

4.2. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis se dividen en tres partes principales:

PROTOCOLO A

Resultados clínicos y angiográficos inmediatos

Determinar el porcentaje de pacientes susceptibles de stent directo en un laboratorio de hemodinámica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en un subgrupo de pacientes seleccionados, independientemente de la forma de presentación clínica.

Determinar la viabilidad, eficacia y seguridad del procedimiento en nuestro medio, mediante la cuantificación de los fracasos relacionados con la técnica, éxitos del procedimiento y complicaciones intrahospitalarias asociadas.

Analizar el grado de reducción de la cantidad del contraste, tiempo del procedimiento y costos comparado con un grupo de pacientes con implantación de stent con predilatación

PROTOCOLO B

Estudio clínico y angiográfico de seguimiento

Conocer la incidencia de eventos clínicos después de la implantación de un stent sin predilatación. y la tasa de reestenosis clínica.

Determinar la tasa de reestenosis angiográfica.

Identificar los factores predictivos, tanto clínicos como angiográficos, de reestenosis angiográfica.

PROTOCOLO C

Estudio por ecografía intravascular de la hiperplasia intimal

Cuantificar el grado de hiperplasia intimal en el subgrupo de pacientes en los que se implantó stent directo con éxito comparado con un grupo control.

Conocer el patrón la distribución de la hiperplasia intimal a lo largo del stent después de la implantación directa de stent.

5. MATERIAL Y METODOS

5. MATERIAL Y METODOS

5.1. METODOLOGIA COMUN DEL PROTOCOLO A Y DEL PROTOCOLO B

Resultados inmediatos, clínicos y angiográficos

5.1.1. Pacientes

Entre septiembre de 1998 hasta octubre de 1999 de 500 angioplastias consecutivas que se realizaron en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau se seleccionaron 107 pacientes (20%) susceptibles de implantar un stent sin predilatación previa. La angioplastia se indicó en aquellos pacientes con historia de cardiopatía isquémica que mostraron signos de isquemia miocárdica en el electrocardiograma o durante la prueba de esfuerzo. El tipo de sintomatología (angina estable, inestable e infarto agudo de miocardio) no fue considerado criterio de exclusión.

La implantación de stent directo no se realizó en las siguientes situaciones clínicas o angiográficas:

- 1) Contraindicación a la administración de ácido acetilsalícilico y ticlopidina.
- 2) Lesiones severamente calcificadas.
- 3) Lesiones largas (>20mm).
- 4) Oclusión de la luz del vaso.
- 5) Vaso proximal con severa tortuosidad
- 6) Angulación severa dentro de la lesión
- 7) Implantación de stent en Injertos venosos y arteria mamaria interna

La presencia de trombo intraluminal, habitual en el síndrome coronario agudo, no se consideró un criterio de exclusión.

Las variables específicas que se tabularon para el “*protocolo A*” fueron principalmente clínicas: se cuantificaron los éxitos y fracasos del procedimiento, así como la presencia de complicaciones mayores. Asimismo, se tabuló el tiempo de fluoroscopia (minutos), el tiempo del procedimiento (considerando desde abordaje de la arteria femoral hasta la retirada del catéter guía), y la cantidad de contraste (ml) utilizado en cada procedimiento. Dichos resultados se compararon con las angioplastias que se realizaron durante el mismo periodo.

Por otro lado, se analizaron las variables clínicas y angiográficas, tanto basales como inmediatamente después de la angioplastia (ver el apartado que hace referencia a la metodología de la angiografía cuantitativa).

En relación con las variables clínicas se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, historia de tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, infarto de miocardio previo, fracción de eyección de ventrículo izquierdo (%), y forma de presentación clínica (angina estable, inestable, e infarto de miocardio).

Las variables angiográficas que se tabularon fueron las siguientes: número de vasos enfermos (vasos con estenosis >50%), localización de la arteria tratada, características, morfología y longitud de la lesión. También, la valoración del flujo coronario anterógrado (TIMI), la presencia de colaterales y el tipo de lesión según la clasificación de la American College of Cardiology/American Heart Association.

5.1.2. Definiciones

-Implantación primaria de stent directo : Se denomina primaria cuando la decisión de llevar a cabo la implantación del stent sin predilatación sobre la lesión culpable, se toma antes de comenzada la angioplastia.

-Implantación con éxito del stent directo: cuando la reducción de la estenosis es <50% o la obtención de un resultado angiográfico inmediato con una estenosis residual <20% es conseguida sin predilatación ni complicaciones mayores (infarto agudo de miocardio, cirugía urgente de revascularización ó muerte).

-*Fracaso de implantación de stent directo*: es considerado cuando el stent no consigue atravesar la lesión, no se implanta en el sitio de la lesión o se produce la pérdida del stent.

-*Infarto agudo de miocardio* fue diagnosticado en los pacientes que presentaron al menos dos de los siguientes criterios: dolor precordial de >30 minutos de duración, aumento de las enzimas creatininasas o fracción MB al menos dos veces por encima de valor normal y cambios persistentes en el electrocardiograma indicativos de isquemia.

-*Trombo intracoronario* fue definido como un defecto que ocupaba >40% de la luz del vaso y que se visualizaba en múltiples proyecciones.

-*Grado de flujo intracoronario TIMI* (Thrombolysis in Myocardial Infarction) fue usado como grado de flujo anterógrado antes y después de la dilatación: grado 3 de flujo indica flujo intracoronario normal, grado 2 retraso moderado, grado 1 marcado retraso del flujo y grado 0 ausencia de flujo.

-*Trombosis del stent*: puede presentarse de forma aguda ó subaguda. Trombosis aguda del stent fue definida como la aparición de un nuevo episodio isquémico y/o cambios electrocardiográficos isquémicos con la evidencia angiográfica de un flujo grado TIMI 0 ó 1 en el segmento stentado que ocurre dentro de las primeras 24 horas tras el procedimiento. Trombosis subaguda fue definida cuando este evento ocurre pasadas las primeras 24 horas hasta el primer mes de la implantación del stent.

5.1.3. Procedimiento de la angioplastia

Previa a la realización de la angioplastia se administró ácido acetil-salicílico y un bolus endovenoso de heparina sódica a todos los pacientes. Asimismo, a los enfermos que no estaban ya en tratamiento con ticlopidina se administró una dosis oral de carga, previa o inmediatamente después del procedimiento. Para realizar la angioplastia se empleo la técnica de Judkins para abordar la arteria femoral. En un paciente se utilizó la arteria humeral derecha. Tras la colocación del catéter guía dentro del ostium coronario se administró nitroglicerina endovenosa de 2 a 4 mg. Los angiogramas fueron obtenidos al menos en dos proyecciones ortogonales. Posteriormente se cruzaba la lesión con una guía de alto soporte, seguido de un nuevo bulos de nitroglicerina intracoronaria a una dosis de 2 mg, para revertir la posible vasoconstricción asociada a la lesión y conseguir así la máxima vasodilatación del vaso para poder calcular correctamente el tamaño del stent. La relación diámetro del stent / diámetro de referencia se estableció en 1.1-1.0/1.0. Todos los stents que se utilizaron estaban premontados. El stent se implantó centrado en la lesión responsable bajo control fluoroscópico. El balón se infló ligeramente por encima de su presión nominal con el fin de conseguir una adecuada expansión del stent. Cuando la expansión del stent era incompleta, se redilataba con el mismo balón del stent, y ocasionalmente con un balón de diámetro mayor. En los casos de fracaso de stent directo el mismo stent era implantado después de predilatar la lesión con un balón convencional.

La administración de abciximab (antagonista de los receptores glicoproteicos IIb/ IIIa de las plaquetas) se administró en presencia de trombo intracoronario o en casos de persistencia de un defecto de replección tras la colocación del stent.

Tras el procedimiento se administraba ticlopidina durante el primer mes, nitratos y antagonistas del calcio orales eran administrados hasta el control angiográfico, y el ácido acetilsalicílico era mantenido indefinidamente.

5.1.4. Angiografía cuantitativa

Para el análisis angiográfico se utilizaron como mínimo dos proyecciones ortogonales. La valoración cuantitativa de la severidad de la estenosis se realizó mediante el programa de software implementado en el sistema digital que se basa en un sistema de detección de bordes de la arteria coronaria (Integrus HM 3000, Phillips Medical System, Leiden, Holanda) (Figura 27).

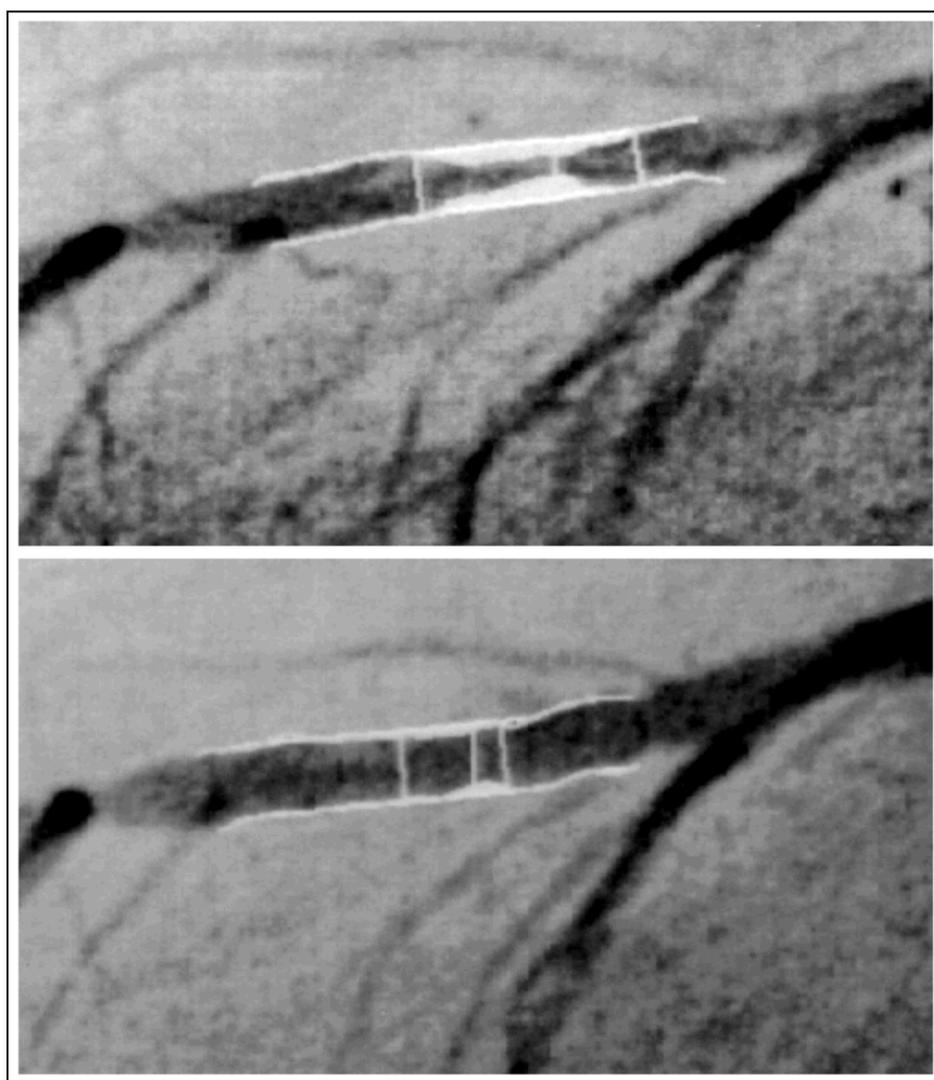


Figura 27. Ejemplo de angiografía cuantitativa antes (imagen superior) y después (imagen inferior) de la angioplastia.

La medición angiográfica se obtuvo durante la diástole después de la administración intracoronaria de nitroglicerina. El catéter guía se utilizó para calibrar el equipo. En la mayoría de pacientes se utilizó un catéter guía de 8F de diámetro.

Las variables que se cuantificaron fueron el porcentaje de estenosis y el diámetro luminal mínimo, en situación basal, inmediatamente después de la angioplastia y en el seguimiento.

Por otro lado, se calcularon las variables angiográficas siguientes: 1) *ganancia aguda*: definida como el aumento del diámetro luminal mínimo de la arteria tratada con el stent inmediatamente después del procedimiento. 2) *Pérdida tardía*: definida como la reducción de la luz del vaso de la arteria tratada en el seguimiento, 3) *ganancia neta*: es la diferencia de la ganancia aguda menos la pérdida tardía, y 4) *Índice de pérdida*, que equivale a la relación pérdida tardía y ganancia aguda (figura 28).

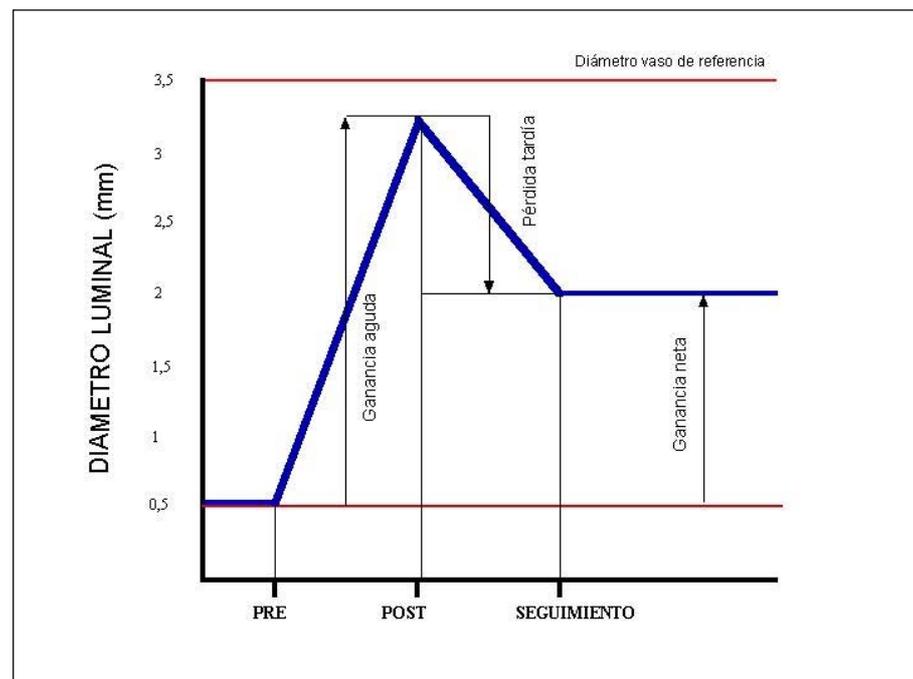


Figura 28. Ilustración de la ganancia aguda, pérdida tardía y ganancia neta después de una angioplastia coronaria.

5.2. METODOLOGIA ESPECIFICA DEL PROTOCOLO B

Estudio clínico y angiográfico de seguimiento

5.2.1. Pacientes

Se realizó el seguimiento clínico a todos los pacientes y fueron visitados en el dispensario de cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. La mayoría de pacientes acudieron a las visitas que se programaron (1er mes, 3º ó 4º mes y al año). Aquellos pacientes que no pudieron acudir a alguna de las visitas concertadas, el seguimiento se realizó por teléfono evaluando la capacidad funcional.

A la mayoría de pacientes se les realizó una prueba de esfuerzo. Cabe remarcar que ésta se efectuó en todos aquellos pacientes que no aceptaron el control angiográfico.

Las variables clínicas que se evaluaron fueron la recurrencia de angina (tasa de reestenosis clínica, ver la definición en el siguiente apartado), necesidad de revascularización coronaria (por angioplastia o quirúrgica), infarto de miocardio, o muerte cardíaca durante el seguimiento.

El estudio angiográfico de seguimiento fue realizado al menos 6 meses después de la angioplastia, excepto en los pacientes con angina recurrente. Cuando la coronariografía fue realizada dentro de los cuatro primeros meses después de la angioplastia y la lesión no era redilatable, se repetió a los 6 meses del procedimiento. Durante el control angiográfico se utilizaron las mismas proyecciones ortogonales empleadas durante la angioplastia.

Las angiografías se realizaron después de administrar nitroglicerina intracoronaria. Las variables angiográficas que se evaluaron fueron el porcentaje de reestenosis y el diámetro luminal mínimo (mm), determinados por angiografía cuantitativa, así como la tasa de reestenosis angiográfica.

Además de las variables clínicas y angiográficas, se tabularon también las variables relacionadas con el procedimiento. Estas incluyeron: el tipo y número de stents implantados, la longitud del stent, la relación longitud de

la lesión versus la longitud del stent, la presión de inflado del balón (atm), el número de inflados, y la utilización de abciximab durante la angioplastia.

5.2.2. Definiciones

Las definiciones específicas que se utilizaron en el "protocolo B" fueron las siguientes.

-La *reestenosis clínica* fue definida como la recurrencia de angina asociada con cambios electrocardiográficos o signos de isquemia miocárdica en un electrocardiograma o una prueba de esfuerzo en el territorio de la arteria stentada.

-La *reestenosis angiográfica* fue definida de dos formas: 1) Reestenosis binaria, o variable dicotómica, cuando la estenosis es >50% del segmento tratado. 2) Reestenosis como variable continua, considerando la *pérdida tardía* y como la pérdida absoluta del diámetro luminal mínimo en el seguimiento.

5.3. METODOLOGIA ESPECIFICA DEL PROTOCOLO C

Estudio por ecografía intravascular de la hiperplasia intimal intra-stent

5.3.1. Pacientes

Se incluyeron a 45 pacientes en los que se implantó con éxito un stent sin predilatación. Se realizó a todos los pacientes un control angiográfico y un estudio de ecografía intravascular durante el seguimiento. Los criterios de inclusión y exclusión, la metodología de la angioplastia, así como las variables clínicas y angiográficas tabuladas fueron las mismas que las que se han descrito en los protocolos A y B.

Se estudió a un grupo control de 23 pacientes a los que el stent se implantó con predilatación previa, cuyas características clínicas y

angiográficas fueron similares a los pacientes cuya implantación de stent fue sin predilatación.

5.3.2. Metodología de la ecografía intravascular

El sistema de imagen comprende un transductor de 30-MHz emplazado en una cámara acústica localizada en el extremo de un catéter de 3.2 F (CVIS Inc., Sunnyvale, California) conectado a la consola de ultrasonidos. Tras la administración de heparina sódica a dosis de 5000 UI y nitroglicerina a dosis de 0.2 mg el catéter de ultrasonidos fue introducido sobre una guía de 0,014 pulgadas hasta alcanzar el diámetro de referencia distal a unos 3-5 mm del extremo distal del stent. Seguidamente, la retirada del transductor a través del stent se realizaba de forma automática a una velocidad de 0,5 mm /seg desde el diámetro de referencia distal hasta 3-5 mm del borde proximal del stent. Las imágenes fueron grabadas en un vídeo para su posterior análisis.

De las imágenes del segmento coronario se realizaron siete medidas de las secciones transversales: cinco mediciones se realizaron dentro del stent: borde proximal del stent, cuerpo proximal del stent, cuerpo del stent, cuerpo distal y borde distal del stent. Las otras dos mediciones se realizaron en los segmentos de referencia distal y proximal al stent (Figura 29). Para que las determinaciones fuesen equidistantes en todos los stent, se calculó la longitud del stent sobre la base del tiempo empleado en la retirada del transductor., de tal manera que a un stent de 15 mm de longitud le corresponde un tiempo de retirada de 30 sg. Puesto que el equipo proporciona el tiempo en minutos y segundos, permite calcular con bastante precisión 5 cortes proporcionales en el stent al dividir el tiempo empleado en la retirada por cinco, sin considerar los 2-3 mm proximales del stent.

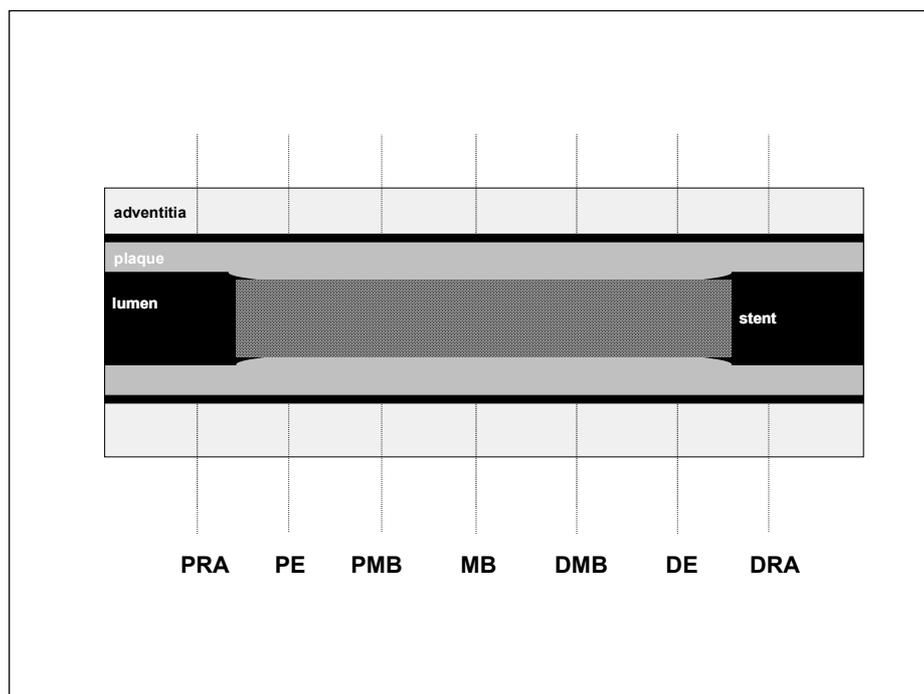


Figura 29. Esquema que ilustra las secciones transversales que se determinaron con ecografía intravascular. PRA: diámetro de referencia proximal, PE: extremo proximal del stent; PMB: tercio medio proximal del stent; MB: cuerpo del stent; DMB: tercio medio distal; DE: extremo distal; y DRA diámetros de referencia al stent.

Las medidas que se efectuaron en los cortes transversales del segmento de arteria con stent fueron las siguientes (Figura 30):

- 1) área transversal del vaso, realizado un trazado del borde adventicial de la capa media, equivalente a la membrana elástica externa.
- 2) área transversal del stent, que se obtiene trazando la circunferencia del stent.
- 3) área transversal de la luz, se obtiene del trazado del borde luminal de la hiperplasia intimal.

Los cálculos que se efectuaron fueron los siguientes:

- 1) El porcentaje de placa excluida por el stent (incluida la capa media), se calculó al restar del área transversal del vaso el área transversal del stent, y este resultado dividido por el área transversal del vaso y multiplicado por 100.
- 2) El grado de hiperplasia intimal en cada una de las cinco secciones transversales se obtuvo del área transversal del stent menos el área

transversal de la luz, dividido por el área transversal del stent, y el resultado multiplicado por 100, para expresarlo en porcentaje.

En los segmentos de referencia se midieron las áreas transversales del vaso y la luz.

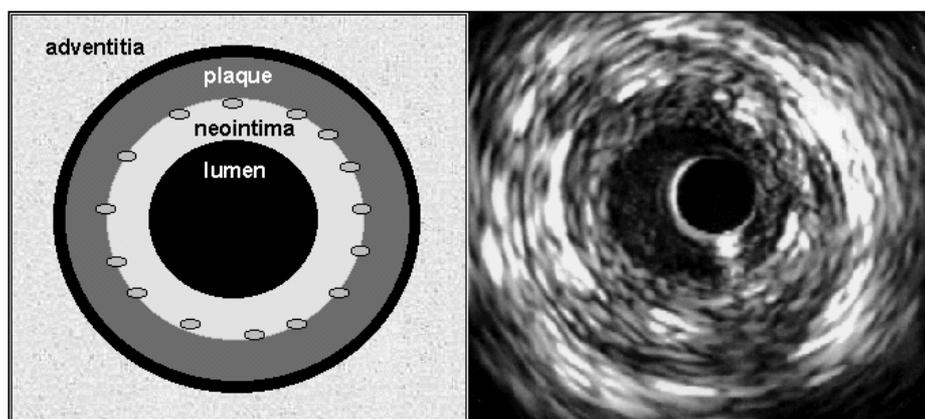


Figura 30. En la imagen de la izquierda se muestran en un esquema las distintas capas de una arteria coronaria con un stent que se visualizan por ecografía intravascular. En la imagen de la derecha se observa una imagen de ecografía intravascular *in vivo*.

5.4. ANALISIS ESTADISTICO

La prueba *t*-student fue utilizada para detectar las diferencias entre variables continuas; y el test de ji-cuadrado para las variables categóricas.

Los datos clínicos y angiográficos fueron evaluados como posibles factores de reestenosis, definida como variable binaria (diámetro de estenosis >50 % en el seguimiento en el segmento stentado), y como variable continua (pérdida absoluta del diámetro luminal ó como pérdida tardía).

Con el fin de identificar las variables de riesgo independiente de restenosis binaria se utilizó el análisis multivariado de regresión logística. El análisis de regresión múltiple se empleó para evaluar las variables de reestenosis consideradas como variables continuas (pérdida tardía y pérdida absoluta de DLM). En el modelo multivariable se incluyeron las variables con una $p < 0.10$. En ambas técnicas multivariables se utilizó el método paso-a-paso para identificar las variables con riesgo independiente de reestenosis

El análisis de la varianza se utilizó para detectar diferencias entre las medidas transversales obtenidas por ecografía intravascular. Las medias

de las cinco mediciones intra-stent se analizaron mediante un análisis de correlación. Para cuantificar el grado de relación lineal entre las variables continuas se utilizó el coeficiente de Pearson.

Los datos son expresados como media±desviación estándar. Se consideró una $p \leq 0,05$ estadísticamente significativa.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. RESULTADOS PROTOCOLO A

Resultados inmediatos, clínicos y angiográficos

6.1.1. RESULTADOS CLINICOS INMEDIATOS

De 500 angioplastias coronarias que se efectuaron durante el periodo de inclusión, 107 pacientes fueron considerados susceptibles de implantar un stent sin predilatación previa (20%).

La implantación fue exitosa en 100 pacientes (93,5 %); en los 7 pacientes restantes (6.5%) fue necesario predilatar con un balón convencional por imposibilidad de cruzar la lesión con el stent. Las características clínicas y angiográficas de estos pacientes se describen en las tablas XVIII y XIX.

Tabla XVIII. Datos clínicos de 100 pacientes tratados con stent directo

Edad (años)	60±10
Hombres	84
Tabaco	76
Hipercolesterolemia (>6,1 mmol/l)	46
Hipertensión arterial	54
Diabetes mellitus	15
Infarto de miocardio previo	27
Fracción de eyección	61±11
Forma de presentación	
Angina estable	19
Angina inestable	71
Infarto agudo de miocardio	10

Tabla XIX. Datos angiográficos de 100 pacientes tratados con stent directo

Número de vasos	1,48±0,70
Localización	
DA	57
CX	19
CD	24
Características de la lesión	
Excéntrica	70
Irregular	47
Calcificada	8
Ulcerada	14
Trombo	22
Curva>30°	12
Bifurcación	5
Longitud (mm)	13,9±4,4
Flujo TIMI	
III	88
II-I	12
Circulación colateral	
Ausente	96
Presente	4
Clasificación de la ACC/AHA	
A	13
B	83
C	4

Abreviaciones: **ACC/AHA**: American College of Cardiology/American Heart Association. **DA**: Arteria descendente anterior; **CX**: Arteria circunfleja; **CD**: Arteria coronaria derecha.

Ocho pacientes con implantación de stent exitosa requirieron post-dilatación (5 pacientes con el mismo balón a presiones superiores y 3 pacientes con balón de diámetro superior).

La presencia de trombo intracoronario no se consideró criterio de exclusión y se observó en 22 de los pacientes tratados con stent directo. Todos ellos ingresaron por un síndrome coronario agudo (Figura 31).

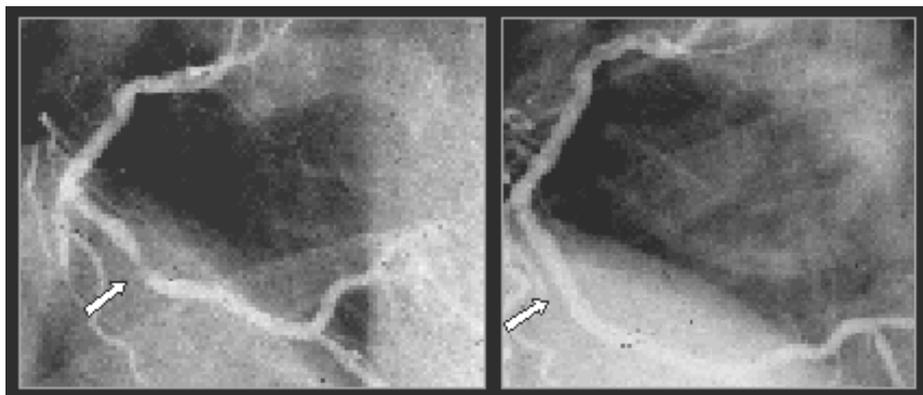


Figura 31. Izquierda. Imagen de trombo intracoronaria en la arteria coronaria derecha. Derecha. Resultado después de la implantación de stent sin implantación previa.

En los 100 pacientes incluidos, se implantaron 109 stent: Multi-link en 57 casos, (Duet en 46 casos y Tristar en 11) (Guidant Corporation, Santa Clara, California), Jostent (Jomed International AB, Rangendingen, Germany) en 47 casos, y NIR (Boston Scientific, Maple Grove, Minesota) ó Tenax (Biotronik GmbH & Co, Berlin, Alemania) en los 5 casos restantes.

Un único inflado con balón fue necesario en 81 pacientes, y 2 ó 3 inflados se llevaron a cabo en los 19 pacientes restantes para optimizar el resultado angiográfico.

Durante el procedimiento no se objetivaron complicaciones mayores (infarto de miocardio, muerte o necesidad de cirugía), ni se produjo ninguna pérdida de stent.

Un paciente presentó un fenómeno de no-reflujo que se relacionó con la embolización distal de material trombótico-ateroscleroso durante la implantación del stent (Figura 32). El paciente mejoró con la administración de dosis elevadas de nitroglicerina intracoronaria y la administración de abciximab.

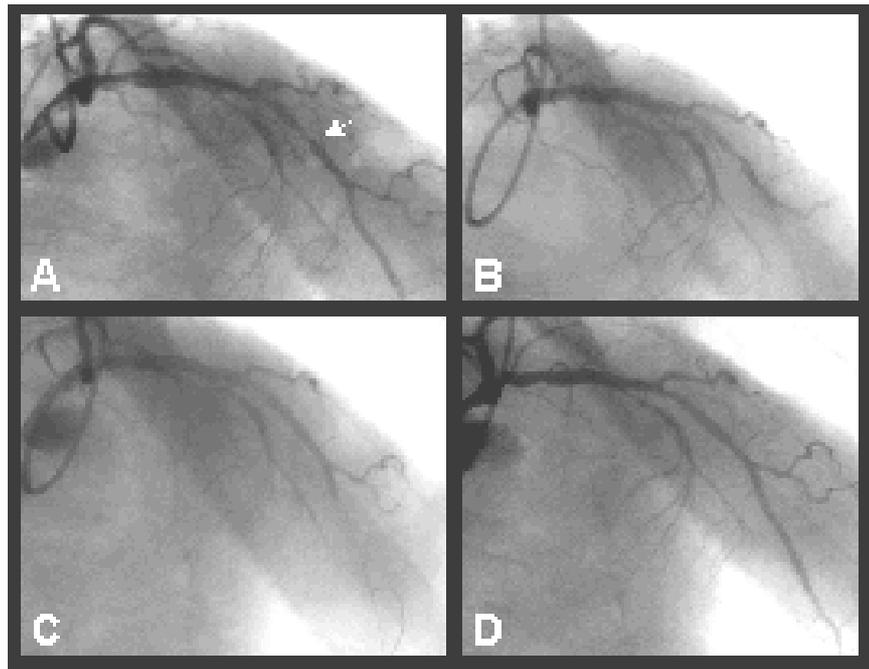


Figura 32. A. Lesión trombótica en arteria descendente anterior y aterosclerótica en segmento distal (flecha). B y C. Imagen de no-reflujo después de la implantación directa de stent en la lesión distal. D. Resultado después de administrar nitroglicerina y abciximab.

Los fracasos de la implantación del stent se relacionaron con la presencia de calcificación y curvatura en el segmento de la lesión, que probablemente se infraestimó en el momento de la inclusión del paciente. (Figura 33 y 34). Seis pacientes tenía >70 años de edad.

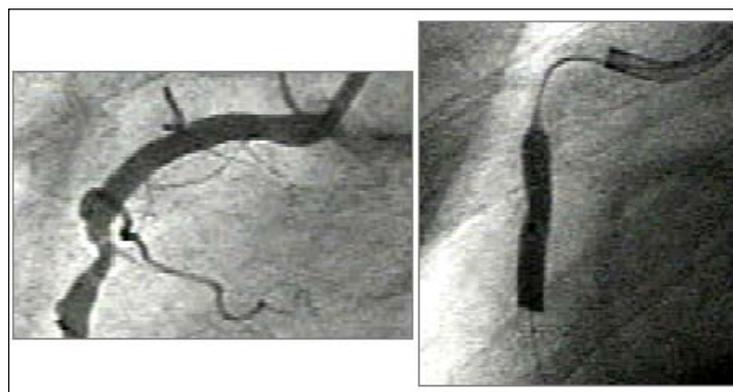


Figura 33. Izquierda. Lesión en arteria coronaria derecha severa con un buen diámetro luminal mínimo. No se observa calcificación significativa. No se logró pasar la lesión con el stent. **Derecha.** Imagen durante el inflado con balón convencional. Se observa una impronta en el balón (flecha) debido a la presencia de calcio que se infraestimó.

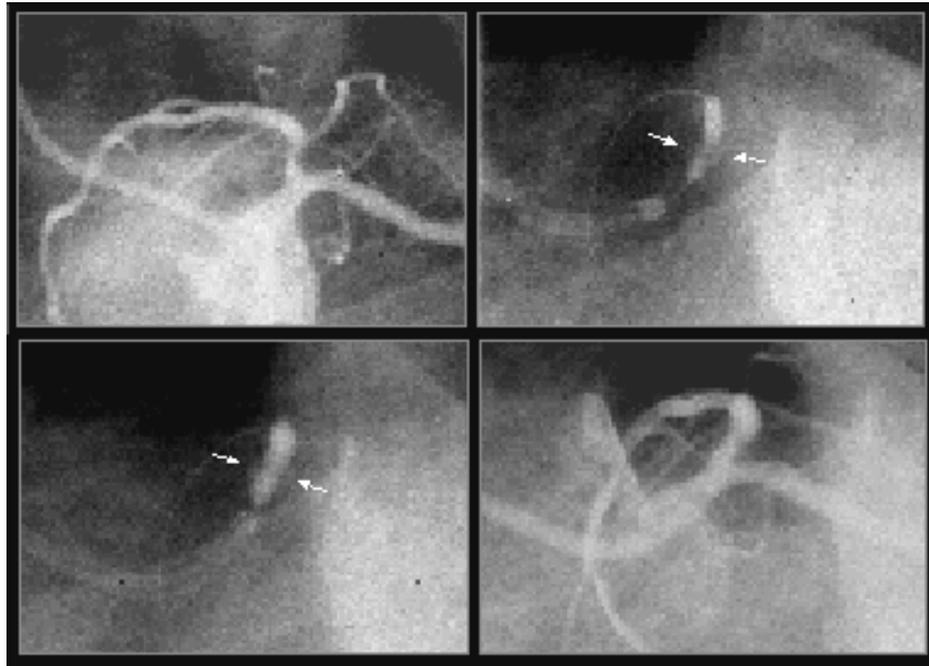
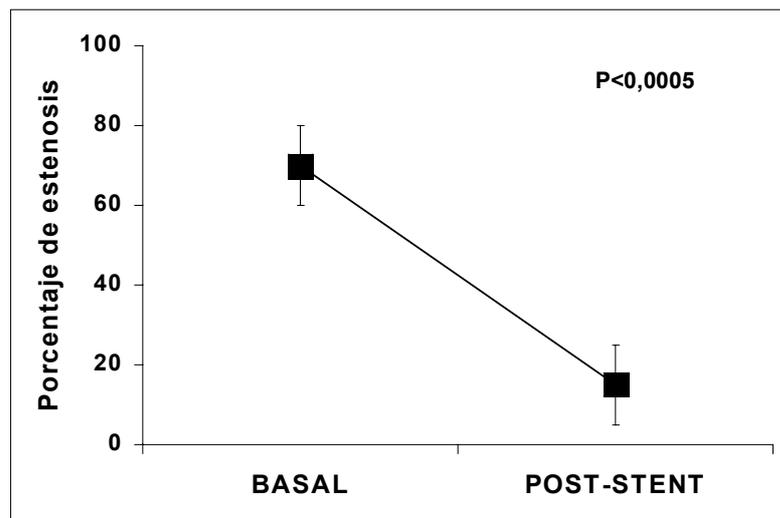
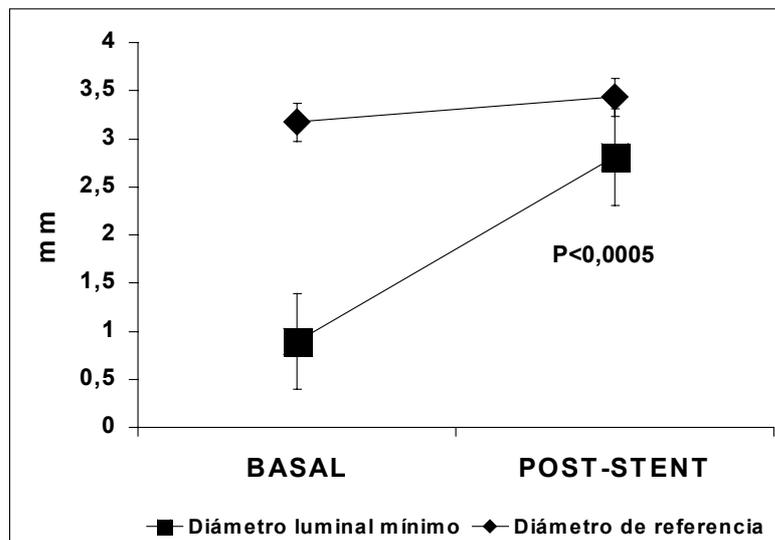


Figura 34. Imagen superior izquierda. Lesión en arteria coronaria derecha proximal con ligera curvatura y poco calcio. **Superior derecha.** Impronta del balón (flechas) debido a la presencia de calcio. **Inferior izquierda.** Imagen durante la implantación del stent. Se observa una mejor expansión del balón en relación con la imagen previa. **Inferior derecha.** Resultado final.

6.1.2. RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS INMEDIATOS

En los 100 pacientes en los que el stent directo se implantó con éxito el diámetro de referencia era $3,17 \pm 0,04$ mm. El diámetro luminal mínimo basal era de $0,89 \pm 0,34$ mm, incrementándose con la implantación de stent a un diámetro luminal mínimo de $2,77 \pm 0,42$ mm ($p < 0,005$). El porcentaje de estenosis se redujo de $72 \pm 11\%$ a $16,9\%$ (Figuras 35 y 36).



Figuras 35 y 36. Resultados angiográficos. Mediciones efectuadas mediante angiografía cuantitativa. Diámetro luminal mínimo (arriba) y porcentaje de estenosis (abajo), basal y post- implantación de stent.

6.1.3. ANÁLISIS DE LOS TIEMPOS DE FLUOROSCOPIA, QUIRÓFANO Y CANTIDAD DE CONTRASTE

En la tabla XX se comparan las características de los pacientes a los que se implantó un stent con predilatación (n=500) y sin predilatación (n=100) . En la tabla se observa la homogeneidad de los grupos.

Tabla XX. Datos de pacientes a los que se implantó un stent con y sin predilatación previa.

	Con predilatación (n=500)	Sin predilatación (n=100)	P
Edad (años)	62±14	60±10	NS
Hombres	401	76	NS
Hipercolesterolemia	256	46	NS
Hipertensión arterial	220	54	NS
Diabetes mellitus	83	15	NS
Infarto de miocardio previo	102	27	NS
Fracción de eyección	59±18	61±11	NS
Angina estable	105	19	NS
Angina inestable	342	71	NS
Infarto agudo de miocardio	53	10	NS
Número de vasos	1.62±0.92	1.48±0.70	NS
Localización			
DA	347	57	NS
CX	90	19	NS
CD	63	24	NS
Características de la lesión			
Excéntrica	406	70	NS
Calcificada	59	8	NS
Ulcerada	63	14	NS
Trombo	90	22	NS
Curva>30°	82	12	NS
Longitud (mm)	15,3±6,2	13,9±4,4	NS
Clasificación de la ACC/AHA			
A	35	13	NS
B	426	83	NS
C	39	4	NS

6.1.3.1. Tiempos de fluoroscopia

En el grupo de pacientes con implantación del stent con predilatación previa (n=500) el tiempo de fluoroscopia fue de 19 ± 15 minutos. En cambio, en relación con los pacientes en los que el stent se implantó sin predilatación el tiempo de fluoroscopia fue de 8 ± 4 minutos ($p<0,0005$) (Figura 37).

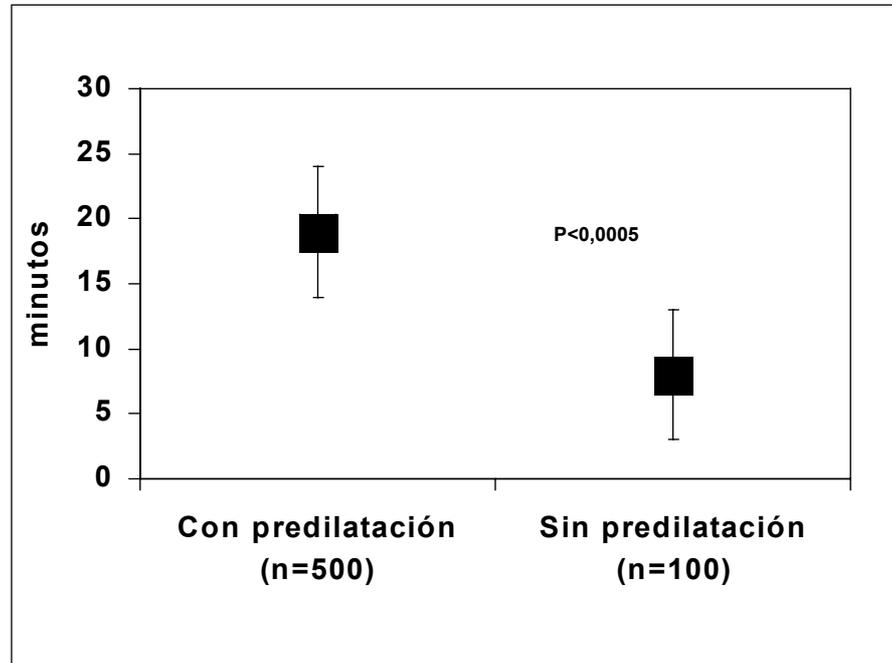


Figura 37. Tiempo de fluoroscopia en los pacientes en los que el stent se implantó con y sin predilatación con balón previa.

6.1.3.2. Tiempo de quirófano

En el grupo de pacientes con implantación de stent con predilatación previa el tiempo de quirófano fue de 55 ± 19 minutos. En los pacientes en los que el stent se implantó sin predilatación el tiempo de quirófano fue de 132 ± 16 minutos ($p<0,05$). El mayor tiempo en los pacientes que se predilató puede atribuirse a que se abordaron un mayor número de lesiones complejas (lesiones más largas, excéntricas, calcificadas y de Tipo B y C), comparado con el grupo de pacientes en los que el stent se implantó sin predilatación previa, aunque no alcanzó la significación estadística (ver tabla XX).

6.1.3.3. Cantidad de contraste

La cantidad de contraste en el grupo de pacientes en que la implantación del stent fue con predilatación fue mayor que en los pacientes en los que el stent fue sin predilatación (260 ± 130 ml versus 132 ± 60 ml) (Figura 38).

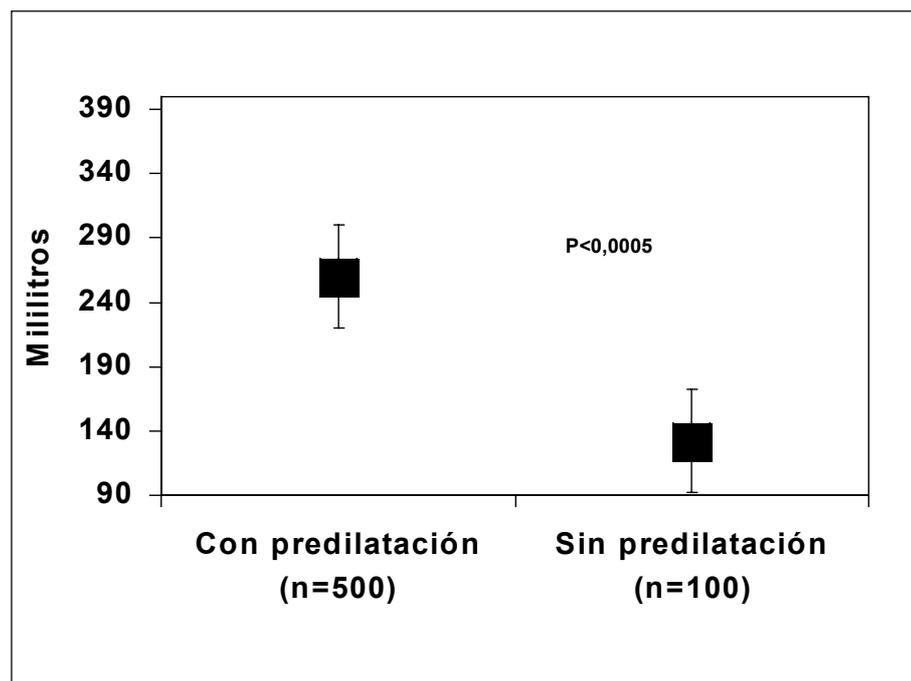


Figura 38. Tiempo de fluoroscopia en pacientes a los que se implantó un stent con y sin predilatación con balón previa.

6.2. RESULTADOS PROCOLO B

Resultados clínicos y angiográficos en el seguimiento

6.2.1. RESULTADOS CLÍNICOS EN EL SEGUIMIENTO

El seguimiento clínico se realizó en todos los pacientes a los $11,75 \pm 7,42$ meses. De los 100 pacientes incluidos en el estudio, un paciente falleció debido a un accidente cerebrovascular a los dos meses del procedimiento y otro paciente presentó un infarto agudo de miocardio a los 3 meses debido a oclusión del stent. No hubo muertes de origen cardíaco. Otros tres pacientes presentaron clínica de angina de pecho. En dichos pacientes la angiografía mostró reestenosis intra-stent y en todos ellos se trató con redilatación electiva de forma exitosa. Ningún paciente precisó cirugía de revascularización coronaria.

6.2.2. RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS EN EL SEGUIMIENTO

El seguimiento angiográfico se obtuvo en 82 pacientes consecutivos a los $11,25 \pm 5,30$ meses (media de 10 meses). El control angiográfico no se realizó en los 18 pacientes restantes porque denegaron la realización de una nueva angiografía debido a que se encontraban asintomáticos. En dichos pacientes la prueba de esfuerzo fue negativa.

Según la definición de reestenosis binaria, 9 pacientes (11%) mostraron reestenosis angiográfica y 73 pacientes no tuvieron reestenosis.

6.2.3. FACTORES CLÍNICOS Y ANGIOGRÁFICOS RELACIONADOS CON LA REESTENOSIS BINARIA

La comparación de los datos clínicos y angiográficos de los pacientes con y sin reestenosis se muestran en la tabla XXI. Mediante análisis univariado, se encontró que la diabetes mellitus fue la única asociada a reestenosis. Dicha enfermedad estaba presente en 5 de 9 pacientes (55,6%) con reestenosis angiográfica comparado con 9 de 73 pacientes (12,3%) sin reestenosis en el seguimiento ($p=0,0005$). No se detectaron

diferencias significativas entre las variables clínicas y angiográficas basales.

Tabla XXI. Datos clínicos y angiográficos en los pacientes con y sin reestenosis después de la implantación de un stent directo.

	Global (n=82)	No reestenosis (n=73)	Reestenosis (n=9)	P
Edad (años)	60±9	60±14	59±22	NS
Hombres	69 (84,1%)	62 (84,9%)	7 (77,8%)	NS
Tabaco	65 (79,3%)	58 (79,5%)	7 (77,8%)	NS
Hipercolesterolemia	35 (42,7%)	30 (41,1%)	5 (55,6%)	NS
Hipertensión arterial	44 (53,7%)	39 (53,4%)	5 (55,6%)	NS
Diabetes Mellitus	14 (17,1%)	9 (12,3%)	5 (55,6%)	0,005
Infarto previo	21 (25,6%)	19 (26,1%)	2 (22,2%)	NS
FE (%)	60±11	60±11	61±11	NS
Angina estable	13 (15,8%)	12 (16,4%)	1 (11,1%)	
Angina inestable	59 (71,9%)	53 (72,6%)	6 (66,6%)	
IAM	10 (12,2%)	8 (10,9%)	2 (22,2%)	NS
Numero de vasos	1,89±0,93	1,89±0,93	1,89±0,93	NS
Localización				
DA	45 (54,9%)	41 (56,2%)	4 (44,4%)	
CX	17 (20,7%)	15 (20,5%)	2 (22,2%)	
CD	20 (24,4%)	17 (23,3%)	3 (33,3%)	NS
Características lesión				
Excéntrica	57 (69,5%)	51 (69,9%)	6 (66,7%)	NS
Irregular	37 (45,1%)	35 (47,9%)	2 (22,2%)	NS
Calcificada	6 (7,3%)	5 (6,8%)	1 (11,1%)	NS
Trombo	18 (32%)	17 (23,3%)	1 (11,1%)	NS
Curva >30°	11 (13,4%)	11 (15,1%)	0 (0%)	NS
Bifurcación	2 (2,7%)	0 (0%)	2 (2,4%)	NS
Longitud (mm)	11,5±4,5	11,4±4,7	12,3±2,5	NS
Flujo TIMI				
III	72 (87,8%)	63 (86,3%)	9 (100%)	
II-I	10 (12,2%)	10 (10,7%)	0 (0%)	NS
Colaterales				
Ausentes	80 (97,6%)	71 (97,3%)	9 (100%)	
Presentes	2 (2,4%)	2 (2,7%)	0 (0%)	NS
Clasificación ACC/AHA				
A	11 (13,4%)	8 (11,0%)	3 (33,3%)	
B	67 (81,7%)	61 (83,6%)	6 (66,7%)	
C	4 (4,9%)	4 (5,5%)	0 (0%)	NS

6.2.4. VARIABLES ANGIOGRÁFICAS Y PROCEDURALES RELACIONADAS CON LA REESTENOSIS BINARIA

El diámetro de referencia medio en los pacientes tratados y que se obtuvo seguimiento angiográfico fue de $3,15\pm 0,05$ mm. El diámetro luminal mínimo de la estenosis fue $0,90\pm 0,36$ mm y aumentó a $2,75\pm 0,39$ mm, con una ganancia aguda de $1,85\pm 0,46$ mm. La comparación de los datos angiográficos evaluados mediante angiografía cuantitativa y los del procedimiento fueron similares en los pacientes con y sin reestenosis, dichos datos se muestran en la tabla XXII.

Tabla XXII Variables angiográficas en pacientes con y sin reestenosis después de la implantación de un stent directo.

	Global (n=82)	No reestenosis (n=73)	Reestenosis (n=9)	P
Diámetro de referencia (mm)	$3,15\pm 0,05$	$3,15\pm 0,52$	$3,15\pm 0,53$	NS
DLM basal (mm)	$0,90\pm 0,36$	$0,90\pm 0,37$	$0,87\pm 0,26$	NS
DLM post- stent (mm)	$2,75\pm 0,39$	$2,75\pm 0,39$	$2,79\pm 0,40$	NS
Ganancia aguda (mm)	$1,85\pm 0,46$	$1,84\pm 0,47$	$1,92\pm 0,42$	NS
Estenosis basal (%)	72 ± 12	71 ± 8	73 ± 12	NS
Estenosis post-stent (%)	16 ± 10	16 ± 8	19 ± 14	NS

Al comparar las variables procedurales tales como longitud de la lesión, número de stent implantados, tipo de stent, presión de inflado o número de inflados utilizados tampoco se observaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin reestenosis (Tabla XXIII).

Tabla XXIII. Variables procedurales en los pacientes con y sin reestenosis después de la implantación de un stent directo.

	Global (n=82)	No reestenosis (n=73)	Reestenosis (n=9)	P
Longitud de la lesión	14.3±4.2	14.4±4.3	14.3±2.7	NS
Ratio estenosis/ longitud stent	0.81±0.22	0.79±0.21	0.90±0.33	NS
Nº stents implantados				
1	76 (92.7%)	68 (93.1%)	8 (88.9%)	
2	6 (7.3%)	5 (6.9%)	1 (11.1%)	NS
Tipo de stent (*)				
ACS MultiLink	44 (50.0%)	39 (50.0%)	6 (60.0%)	
Jostent	39 (44.3%)	34 (43.6%)	4 (40.0%)	
Otros	5 (5.7%)	5 (6.4%)	0 (0%)	NS
Presión de inflado (mmHg)	13±2	12±2	13±2	NS
Tiempo de inflado (seg)	49±18	50±18	43±12	NS
Número de inflados				
1	66 (80.5%)	58 (79.5%)	8 (88.9%)	
2-3	16 (19.5%)	15 (20.5%)	11 (11.1%)	NS
Abciximab	8 (9.8%)	8 (11%)	0 (0%)	NS

6.2.5. RESULTADOS CLÍNICOS Y ANGIOGRÁFICOS EN EL SEGUIMIENTO

Ningún paciente presentó oclusión subaguda del stent. Tal como se comentó previamente, tres pacientes presentaron angina de pecho, y fueron redilatados. Ningún paciente fue remitido a cirugía de revascularización coronaria. Un paciente presentó un infarto agudo de miocardio por oclusión tardía del stent (Tabla XXIV).

En relación con los parámetros angiográficos, la pérdida tardía del diámetro luminal fue de $2,05 \pm 0,41$ mm en el grupo con reestenosis angiográfica y de $0,57 \pm 0,53$ mm en el grupo sin reestenosis ($p < 0,0005$). La ganancia neta fue de $1,26 \pm 0,57$ en el grupo sin reestenosis y de $0,13 \pm 0,54$ mm en el grupo con reestenosis ($p < 0,0005$).

Tabla XXIV. Variables clínicas y angiográficas en pacientes con y sin reestenosis después de la implantación de un stent directo

	Global (n=82)	No reestenosis (n=73)	Reestenosis (n=9)	P
Oclusión subaguda stent	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	--
Reestenosis clínica	3 (3.6%)	0 (0%)	3 (33.3%)	0.0005
Nueva revascularización				
ACTP electiva	3 (3.6%)	0 (0%)	3 (33.3%)	0.0005
By-Pass electivo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	--
Infarto agudo de miocardio	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (11.1%)	NS
Muerte de causa cardiaca	0 (0%)	0 (%)	0 (0%)	--
Diámetro de referencia (mm)	3.01 ± 0.57	3.03 ± 0.53	2.80 ± 0.88	NS
DLM tardío (mm)	2.01 ± 0.67	2.18 ± 0.49	0.74 ± 0.59	0.0005
Estenosis tardía (%)	33 ± 19	27 ± 11	76 ± 11	0.0005
Pérdida tardía	0.74 ± 0.69	0.57 ± 0.53	2.05 ± 0.41	0.0005
Ganancia neta	1.12 ± 0.72	1.26 ± 0.57	0.13 ± 0.54	0.0005

6.2.6. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES DE REESTENOSIS

El análisis de regresión logística identificó a la diabetes mellitus como variable predictiva independiente de reestenosis binaria ($p=0,01$). La *odds ratio* obtenida fue de 7,1 (Intervalo de confianza al 95%: 2,8-11,4).

La pérdida tardía fue de $0,74\pm 0,59$ mm en el grupo con reestenosis angiográfica y de $2,18\pm 0,49$ mm en el grupo sin reestenosis ($p<0,0005$). El análisis de regresión múltiple identificó a la diabetes mellitus ($p<0,03$) y al diámetro luminal mínimo residual post-stent ($p<0,02$) como variables independientes de pérdida tardía (Tabla XXV).

El diámetro luminal mínimo tardío (del seguimiento) fue de $2,18\pm 0,49$ mm en el grupo con reestenosis angiográfica y de $0,74\pm 0,59$ mm en el grupo sin reestenosis ($p<0,0005$). El análisis multivariable identificó a la diabetes mellitus ($p<0,04$) y el diámetro de referencia ($p<0,01$) como factores predictores del diámetro luminal mínimo tardío. Ninguna otra variable del procedimiento tanto basal como postangiografía se asoció con la pérdida tardía ó al diámetro luminal tardío.

Tabla XXV. Análisis de regresión múltiple que muestran las variables predictivas independientes de reestenosis como variable continua

Variables dependientes	Variables de riesgo independientes	Coefficientes no estandarizados \pm error estándar	T	P
Pérdida tardía (mm)	Constante	-1,327 \pm 0,550	-2,41	0,01
	Diabetes mellitus	0,425 \pm 0,189	2,42	0,03
	DLM residual (mm)	0,569 \pm 0,183	3,11	0,02
DLM tardío (mm)	Constante	1,370 \pm 0,492	2,77	0,007
	Diabetes mellitus	0,395 \pm 0,135	2,09	0,04
	Diámetro referencia (mm)	0,395 \pm 0,188	2,61	0,01

DLM: diámetro luminal mínimo.

6.3. RESULTADOS PROCOLO C

Análisis de la hiperplasia intimal por ecografía intravascular

6.3.1. DATOS CLÍNICOS Y ANGIOGRÁFICOS

En el estudio de la hiperplasia intimal por ecografía intravascular se incluyeron 45 pacientes a los que se implantó un stent sin predilatación, y un grupo control de 23 pacientes con características clínicas y angiográficas similares (Tabla XXVI).

Tabla XXVI. Características clínicas y angiográficas en pacientes después de un stent directo con y sin predilatación previa.

	Global N=68	Con predilatación N=23	Sin predilatación N=45	Valor p
Clinicos				
Edad (años)	60±8	57±8	61±7	ns
Hombres	61 (89,7%)	(%)	(%)	ns
Tabaco	49 (72,0%)	14 (60,9%)	35 (77,7%)	ns
Colesterol (mmol/L)	5,05±1,13	5,26±0,92	4,42±1,24	ns
Hipertensión arterial	30 (44,1%)	21 (46,7%)	9 (39,1%)	ns
Diabetes Mellitus	8 (11,8%)	4 (17,4%)	4 (8,9%)	ns
FE (%)	62±12	63±10	61±12	ns
Angina estable	16 (23,5%)	8 (34,8%)	8 (17,8%)	
Angina inestable	52 (76,5%)	15 (65,2%)	37 (82,2%)	ns
Angiograficos				
Número de vasos	1,39±0,58	1,39±0,58	1,40±0,65	ns
Localización				
DA	41 (60,3%)	13 (56,5%)	28 (62,2%)	
Cx	13 (19,1%)	4 (17,4%)	9 (20,0%)	
CD	14 (20,6%)	6 (21,6%)	8 (17,8%)	ns
Características lesión				
Excéntrica	50 (73,5%)	16 (69,6%)	34 (75,56%)	ns
Irregular	38 (55,9%)	15 (65,2%)	23 (51,1%)	ns
Ulcerada	9 (13,2%)	2 (8,7%)	7 (15,6%)	ns
Trombo	17 (25,0%)	6 (26,1%)	11 (24,4%)	ns
Curva >30°	8 (11,8%)	3 (13,0%)	5 (11,1%)	ns
Longitud (mm)	11,5±4,5	11,7±3,6	11,9±5,2	ns
Clasificación ACC/AHA				
A	16 (23,5%)	6 (40%)	10 (22,2%)	
B	52 (76,5%)	15 (60%)	37 (70,8%)	ns

En el momento de la implantación del stent el 76,5% de los pacientes presentaban angina inestable; y un 25 % de los pacientes tenía imagen

de trombo intracoronario, Todas las lesiones evaluadas eran tipo A y B, con una longitud de $11,5\pm 4,5$ mm.

6.3.2. DATOS ANGIOGRÁFICOS Y DEL PROCEDIMIENTO

En la tabla XXVII se muestran las características angiográficas y del procedimiento en los pacientes evaluados por ecografía intravascular. En los dos grupos estudiados no se observaron diferencias significativas en el diámetro luminal mínimo, el porcentaje de estenosis, la pérdida tardía y la ganancia neta.

Tabla XXVII. Datos angiográficos en pacientes después de un stent directo con y sin predilatación previa.

	Global N=68	Con predilatación N=23	Sin predilatación N=45	Valor p
Ratio estenosis/longitud stent	0,78±0,22	0,73±0,21	0,81±0,21	NS
Longitud stent	16±5	16±3	14±4	NS
Ratio diámetro stent/arteria	1,01±0,11	1,00±0,12	1,02±0,10	NS
Presión de inflado (mmHg)	12±3	10±2	13±3	0,005
Tiempo de inflado (sg)	51±7	51±9	52±20	NS
Diámetro de referencia (mm)				
Inicial		3,01±0,47	3,01 ±0,49	NS
Post-stent	3,13±0,49	3,14±0,52	3,38±0,43	NS
Seguimiento 6 meses	3,30±0,47 3,04±0,54	3,15±0,61	3,00±0,50	NS
Diámetro luminal mínimo (mm)				
Inicial	0,75±0,10	0,71±0,35	0,84±0,25	NS
Post-stent	2,74±0,46	2,68±0,53	2,07±0,42	NS
Seguimiento 6 meses	1,95±0,56	1,92±0,59	1,96±0,54	NS
Diámetro estenosis (%)				
Inicial	74±13	78±12	74±9	NS
Post-stent	18±13	19±18	18±10	NS
Seguimiento 6 meses	35±14	37±14	34±15	NS
Ganancia aguda	1,94±0,51	1,96±0,66	1,93±0,43	NS
Pérdida tardía	0,79±0,64	0,76±0,74	0,81±0,59	NS
Ganancia neta	1,14±0,60	1,20±0,70	1,11±0,55	NS

Al analizar los datos del procedimiento, encontramos que en los pacientes con implantación stent directo se usaron presiones de inflado

superiores comparados con el grupo de angioplastia convencional con predilatación (10 ± 2 atm *versus* 13 ± 3 atm, $p=0,005$). El tiempo de inflado, la longitud del stent, la ratio de longitud lesión/ longitud stent y la ratio de stent/diámetro de referencia fueron similares en los dos grupos (Tabla XXVII).

6.3.3. DATOS DE LA ECOGRAFÍA INTRAVASCULAR. ANÁLISIS DE LOS CORTES TRANSVERSALES ENTRE GRUPOS

6.3.3.1. Resultados globales

Un total de 340 cortes en 68 pacientes fueron evaluados en los segmentos arteriales con stent. El conjunto de datos del área transversal del vaso, stent y la luz fueron de $15,6\pm 3,6$ mm², $8,5\pm 2,2$ mm² y $5,9\pm 2,0$ mm², respectivamente. El porcentaje de placa excluida del stent fue de $44,8\%\pm 9,4\%$ y el grado de proliferación intimal fue de $30,1\%\pm 14,9\%$ mm².

Un total de 136 cortes se realizaron a nivel de los segmentos de referencia. El área transversal del vaso de referencia proximal y distal fue de $16,7\pm 3,9$ mm² y $14,9\pm 3,6$ mm², respectivamente. El área transversal de la luz a nivel proximal y distal fue de $9,7\pm 3,2$ mm² y $8,5\pm 2,7$ mm², respectivamente.

6.3.3.2. Resultados en los cortes transversales

En la tabla XXVIII se comparan los datos obtenidos por ecografía intravascular a lo largo del eje longitudinal del stent en los grupos con y sin predilatación previa a la implantación del stent. Observamos que las áreas del vaso y del stent fueron significativamente mayores, en la mayoría de cortes transversales, tras la implantación del stent sin predilatación versus con predilatación, probablemente debido a que en dicho grupo se implantó el stent con unas presiones de inflado superiores. En cambio, no hubo diferencias en las áreas del vaso y de la luz de los segmentos de referencia proximal y distal entre los dos grupos.

Tabla XXVIII. Datos obtenidos por ecografía intravascular del segmento de arteria con stent y en los segmentos de referencia obtenidos durante el seguimiento después de la implantación de stent con y sin predilatación previa.

	Global N=68	Con Predilatación N=23	Sin Predilatación N=45	Valor p
Mediciones en el segmento arterial con stent				
Borde distal del stent				
CSA del vaso, mm ²	15,2±3,7	14,2±4,3	15,9±3,8	NS
CSA del stent, mm ²	8,5±2,2	8,0±2,8	8,8±1,8	NS
CSA de la luz, mm ²	6,3±2,2	6,3±2,7	6,3±1,8	NS
Proliferación intimal, %	26,8±13,2	22,9±11,6	28,8±13,6	NS
Placa, %	44,0 ±9,2	44,5±13,0	43,6±6,8	NS
Cuerpo distal del stent				
CSA del vaso, mm ²	15,3±3,5	13,8±3,2	16,1±3,4	0,01
CSA del stent, mm ²	8,4±2,3	7,6±2,6	8,9±2,1	0,04
CSA de la luz, mm ²	5,9±2,1	5,6±2,5	6,0±2,0	NS
Proliferación intimal, %	30,6±15,2	27,0±15,0	32,5±16,1	NS
Placa, %	45,5±8,4	47,0±10,3	44,5±7,4	NS
Cuerpo del stent				
CSA del vaso, mm ²	15,7±3,8	14,3±3,7	16,3±3,8	0,04
CSA del stent, mm ²	8,3±2,4	7,4±2,5	8,7±2,3	0,03
CSA de la luz, mm ²	5,7±2,3	5,5±2,3	5,9±2,2	NS
Proliferación intimal, %	30,5±15,1	25,4±15,8	33,0±14,8	NS
Placa, %	47,8±7,3	51,1±7,2	46,4±6,7	0,02
Cuerpo proximal del stent				
CSA del vaso, mm ²	15,8±3,4	14,4±4,0	16,4±3,0	0,03
CSA del stent, mm ²	8,4±2,2	7,5±2,3	8,9±1,9	0,02
CSA de la luz, mm ²	5,6±1,7	5,5±1,7	5,7±1,9	NS
Proliferación intimal, %	32,1±14,1	27,5±12,7	34,4±15,1	NS
Placa, %	46,5±7,5	49,0±7,6	45,5±7,2	NS
Borde proximal del stent				
CSA del vaso, mm ²	16,2±3,2	14,6±3,8	16,5±3,0	0,03
CSA del stent, mm ²	8,7±2,1	7,6±2,2	9,3±1,9	0,02
CSA de la luz, mm ²	6,0±1,8	5,4±2,0	6,2±1,7	NS
Proliferación intimal, %	31,1±15,1	28,3±16,5	32,6±14,1	NS
Placa, %	44,1±7,7	45,2±12,0	43,8±7,4	NS
medidas en el segmento de referencia				
Distal al stent				
CSA del vaso, mm ²	14,9±3,6	15,7±4,4	14,5±3,1	NS
CSA de la luz, mm ²	8,5±2,7	9,0±3,0	8,3±2,5	NS
Proximal al stent				
CSA del vaso, mm ²	16,7±3,9	17,4±4,7	16,4±3,5	NS
CSA de la luz, mm ²	9,7±3,2	9,7±3,6	9,7±3,0	NS

CSA: área transversal.

El porcentaje de hiperplasia intimal fue similar en ambos grupos. Por otro lado, el porcentaje de placa excluida por el stent fue ligeramente superior en los pacientes que la implantación del stent fue con predilatación, siendo la diferencia estadísticamente significativa a nivel del cuerpo del stent en el grupo de implantación de stent convencional ($51,1\% \pm 7,2\%$ versus $46,4\% \pm 6,7\%$, respectivamente, $p=0,02$).

6.3.4. ANÁLISIS DE LAS AREAS A LO LARGO DEL EJE AXIAL DEL

STENT POR ECOGRAFIA INTRAVASCULAR

Las áreas del vaso de referencia proximal fueron significativamente mayores que las áreas del vaso de referencia distal en los dos grupos.

Las áreas del vaso en los segmentos intra-stent fueron similares tanto en el grupo con predilatación como en el grupo sin predilatación, (media de las áreas transversales: $7,6 \pm 2,4 \text{ mm}^2$ y $8,9 \pm 2,0 \text{ mm}^2$, respectivamente).

La media de las áreas lumenales dentro del stent para los dos grupos con y sin predilatación fueron de $6,3 \pm 2,5 \text{ mm}^2$ y $6,5 \pm 2,5 \text{ mm}^2$, respectivamente. Las áreas lumenales de los segmentos de referencia proximal y distal fueron significativamente mayores que las áreas lumenales en los segmentos intra-stent, tanto en el grupo con predilatación ($9,7 \pm 3,2 \text{ mm}^2$ y $9,0 \pm 3,0 \text{ mm}^2$ versus $6,3 \pm 2,5 \text{ mm}^2$, $p < 0,05$, respectivamente) como en el sin predilatación ($9,7 \pm 3,0 \text{ mm}^2$ y $8,3 \pm 2,5 \text{ mm}^2$ versus $6,5 \pm 2,5 \text{ mm}^2$, $p < 0,05$, respectivamente). El factor determinante de este estrechamiento luminal dentro del stent fue la proliferación intimal.

El grado de proliferación intimal fue similar a lo largo del eje axial, en los 5 cortes predeterminados intra-stent, en cada grupo con y sin predilatación. Estas observaciones sugieren un crecimiento homogéneo de la hiperplasia intimal a lo largo del stent en ambos grupos (media CSAs: $0,26 \pm 0,13 \text{ mm}^2$ y $0,31 \pm 0,14 \text{ mm}^2$, respectivamente).

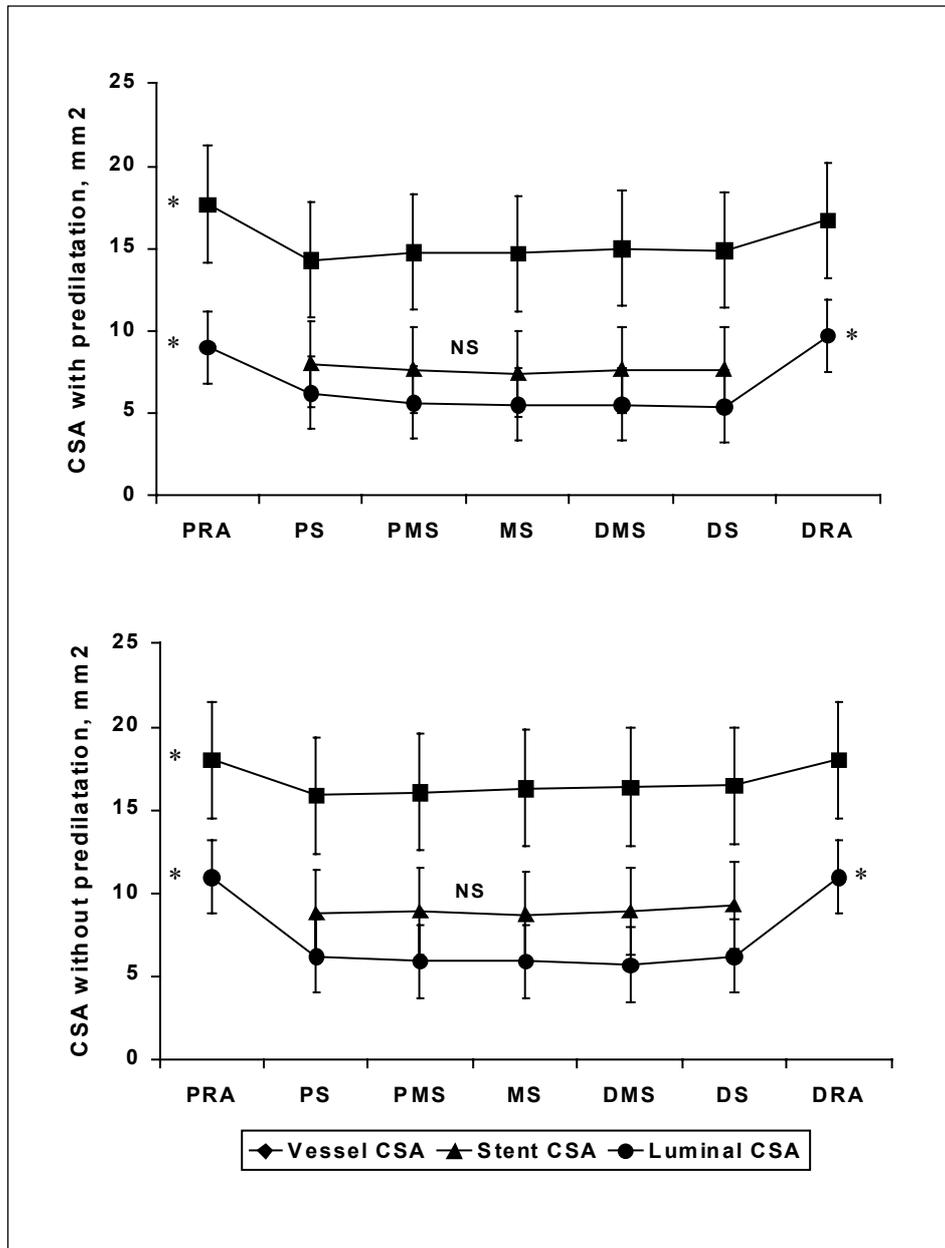


Figura 39. Figura que muestra las áreas transversales del vaso, stent, y luminal en el seguimiento pacientes después de la implantación de stent con (gráfica superior) y sin (gráfica inferior) predilatación previa. Se observa que las áreas a lo largo del eje axial del stent son similares en ambos grupos. La reducción del área transversal dentro del stent se explica por la proliferación neointimal. No se observa aumento de la hiperplasia intimal en ninguna de las áreas a lo largo del stent.

Abreviaturas. CSA: Area transversal. PRA: Area de referencia proximal, PE: borde proximal del stent, PMD: cuerpo proximal del stent, MB: cuerpo del stent, DMB: cuerpo proximal del stent, DE: borde distal del stent, DRA. Area de referencia distal. *: indica p<0,05 de las áreas transversales

6.3.5. VARIABLES PREDICTIVAS DE HIPERPLASIA INTIMAL

El grado de hiperplasia intimal evaluada por ecografía intravascular no se correlacionó con el diámetro luminal mínimo basal, post-procedimiento, ni con el porcentaje de estenosis. Sin embargo, observamos una relación lineal ligera entre la cantidad de placa excluida por el stent y el grado de hiperplasia intimal intra-stent en el grupo con predilatación ($r=0,37$; $p=0,005$) y sin predilatación ($r=0,33$; $p=0,005$) (Figura 40).

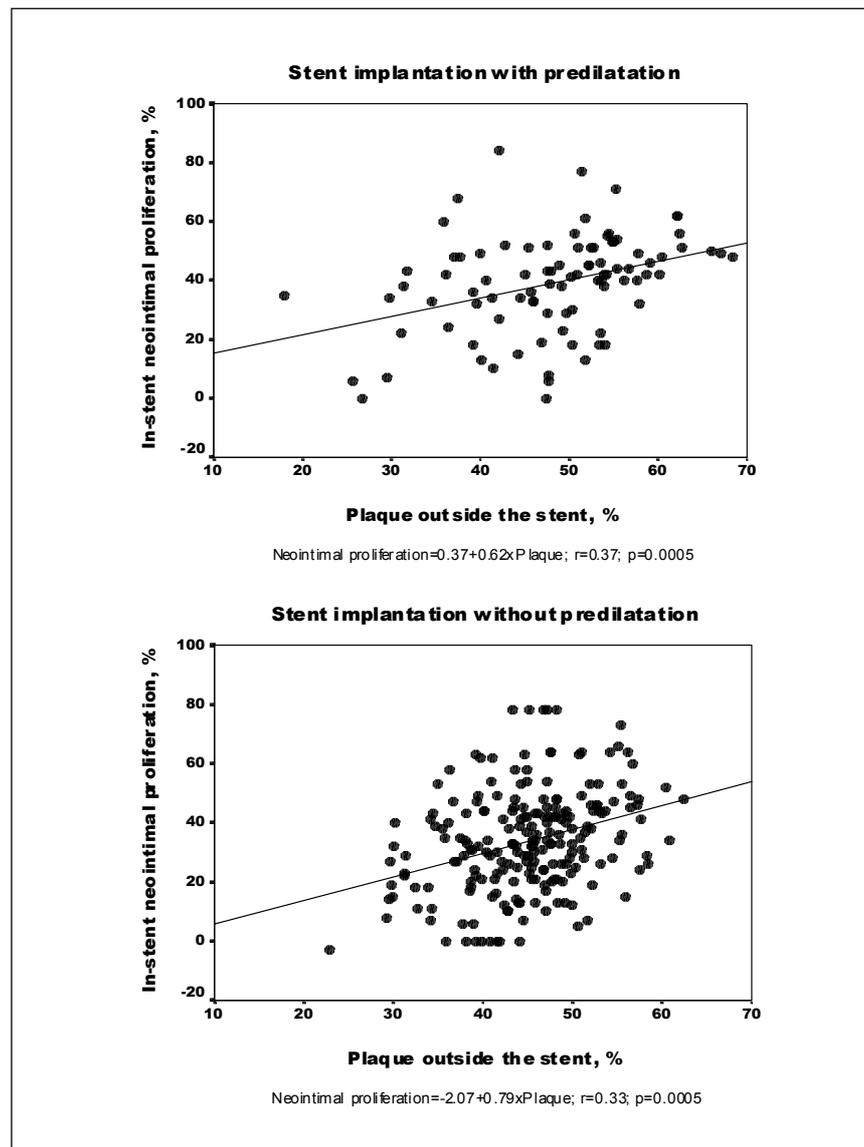


Figura 40. Correlación de las mediciones efectuadas por ecografía intravascular durante el seguimiento entre la placa excluida por el stent en pacientes con proliferación neointimal después del stent con (imagen superior) y sin (imagen inferior) predilatación. La ecuación predictiva se muestra dentro de la figura.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Desde que fueron publicados los grandes estudios Benestent y Stress (1994), que demostraron la reducción de la tasa de reestenosis con stent en comparación con la angioplastia coronaria con balón, su utilización se ha incrementado de forma exponencial. En el registro nacional del año 2000, el stent se utilizó en el 77,3% del total de las angioplastias realizadas.

Una de las limitaciones al uso extensivo de stent es el incremento en el coste del material (técnica convencional con predilatación). Por otra parte, aunque la tasa de reestenosis es menor, ésta continúa siendo un problema terapéutico no resuelto. Asimismo, existe un interés creciente en el desarrollo de técnicas alternativas que permitan un ahorro de costes, reducción de la duración del procedimiento y disminución de la tasa de reestenosis.

A finales de los años 90 comenzó a utilizarse una modalidad de implantación directa del stent; es decir sin dilatación previa con balón, también llamada "stent directo". Con dicha técnica se pretende lograr un ahorro en el coste y tiempo, así como una menor agresión vascular que se traduzca en una menor tasa de reestenosis. En la presente tesis analizamos los resultados inmediatos y a largo plazo tras la implantación de stent directo, así como la distribución y grado de hiperplasia intimal por ecografía intravascular comparado con la técnica convencional de predilatación previa.

7.1. RESULTADOS INMEDIATOS DEL STENT DIRECTO

7.1.1. Éxito de implantación

La efectividad y seguridad del stent directo han sido evaluadas en diferentes estudios observacionales que se iniciaron a finales de la década de los años 90. Uno de los primeros estudios fue publicado por Figulla y cols (1998), en el que emplearon en 65 pacientes consecutivos distintos modelos de stents tubulares (Palmaz-Schatz, NIR y Jostent) con una tasa de éxito en el procedimiento del 80%. En dicha serie las lesiones no fueron seleccionadas, ya que se quería determinar que tipo de lesiones eran las más idóneas para ésta técnica. Dichos autores observaron que la presencia angiográfica de calcio en la lesión tratada (75% *versus* 19%) y la edad avanzada se relacionaron con un 20% de los fracasos de la implantación. Otros factores que se identificaron fueron la presencia de lesiones en segmentos tortuosas y angulados. Cabe mencionar que algunos de los fracasos de implantación fueron debidos a que los stent fueron montados sobre el balón manualmente.

En el presente estudio la tasa de éxito de implantación de stent directo en pacientes previamente seleccionados fue del 93,5%. Este resultado es similar al observado en otros estudios previos (85%-97%) también con lesiones seleccionadas y sistemas de stent premontados (Pentousis 1998, De la Torre 1999, Hamon 1999, Herz 1998).

Los fracasos de implantación que observamos se relacionaron con la presencia de calcificación importante, de curvatura en el segmento la lesión, y con la edad avanzada. Dichos resultados son similares a los encontrados por Figulla y otros estudios posteriores (Pentousis 1998, De la Torre 1999). De la Torre y cols (1999) encontraron que la probabilidad de éxito de implantación en estenosis severas era del 86% y en estenosis moderadas del 94%. Por el contrario, y coincidiendo con los resultados de Figulla y Pentousis (1998), nosotros no observamos relación entre el grado de estenosis de la

lesión y el éxito en la implantación. Estos resultados se atribuyen a que en la presente serie se incluyó un elevado porcentaje de pacientes con angina inestable (71%) e infarto de miocardio (10%). En consecuencia, la posibilidad de que las lesiones tratadas fueran predominantemente placas “blandas” con alto contenido trombótico, y por tanto más fácil de cruzar con el stent, era más elevada. Además del grado de estenosis, De la Torre y cols (1999) señalaron que las posibilidades de éxito en la implantación también se relaciona con la longitud de la lesión. Así, en las lesiones focales el éxito de la implantación fue del 90 %, y en cambio en las lesiones difusas fue del 71%. En el presente estudio no se observó dicha relación, si bien ello puede atribuirse a que se excluyeron lesiones de >20 mm de longitud, y que las lesiones tratadas eran generalmente cortas (promedio: 13,9 ±4,4 mm).

Así pues, nuestros fracasos estuvieron relacionados principalmente con las características morfológicas de la lesión, presencia de calcio (probablemente infraestimada por la angiografía) y angulación/tortuosidad en el segmento de la lesión, así como la edad avanzada.

7.1.2. Seguridad del stent directo

Los nuevos modelos de stents tubulares premontados (Multil-Link, NIR, etc) presentan un perfil muy bajo y un anclaje muy firme al balón; su aparición ha sido decisiva en el nacimiento y progresión de esta modalidad de implantación del stent sin predilatar. En la publicación de Pentousis y cols (1998), en que se describe la implantación de stent directo montados manualmente, se observaron disecciones en el 12% de los casos y pérdidas de stent en el 3%. Posteriormente comenzaron a utilizarse los nuevos stents premontados, que permitieron reducir la tasa de complicaciones agudas y pérdidas de stent. Así, en la serie De la Torre y cols (1999) en 256 lesiones observaron disecciones en 13 pacientes (5%), un caso de trombosis aguda (0,5%) y otro de infarto agudo de miocardio con onda Q (0,5%). Asimismo, se produjeron 5 pérdidas de stent (1.6%) durante la

retirada al no poder atravesar la lesión e intentar reintroducirlo en el catéter guía. Éstas pérdidas ocurrieron principalmente al utilizar un catéter guía de 6F.

En nuestro estudio no se produjeron complicaciones mayores, ni pérdidas de stent, cabe destacar que nosotros utilizamos en todos los procedimientos catéteres guías de 8F (casos realizados entre 1998-99) y se excluyeron las lesiones con excesiva tortuosidad.

7.1.3. Stent directo y fenómeno de no-reflujo

El fenómeno de no-reflujo se describe como fallo en la restauración del flujo miocárdico normal a pesar de la apertura de la arteria coronaria obstruida. Entre los mecanismos patogénicos descritos destaca la embolización distal de material trombótico y restos de material de placa ulcerada que se produciría durante la implantación del stent en placas inestables ó con material trombótico. Éste fenómeno también se ha descrito tras implantación de stent en placas no ulceradas y sin trombo. En estas situaciones el fenómeno de no-reflujo se atribuye al daño endotelial mecánico que se produce al atravesar la lesión. Ello puede ocasionar vasoconstricción severa y alteraciones en el flujo coronario debido a la liberación de factores relajantes derivados del endotelio, liberación de agentes agregantes plaquetares y la alteración de la reactividad de células musculares lisas a las sustancias vasoactivas derivadas de las plaquetas (ej: serotonina). (Eichhorn 1991, McFadden 1992).

Herz y cols (1998), señalaron que la implantación de stent directo sobre injerto de vena safena no solo era segura sino que disminuía el riesgo de embolización distal. En un estudio posterior (Herz 1999); se observó que tras la implantación de stent directo en el contexto de un infarto agudo de miocardio, el riesgo de embolización distal era prácticamente nulo, consiguiendo tras la implantación una restauración del flujo TIMI III en el 100 % de los casos. En este sentido, Hamon y cols (1999) estudiaron la seguridad y efectividad del stent directo en síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto de miocardio) y obtuvieron un éxito de implantación similar a

estudios previos (96 %) con un flujo TIMI III en el 97 % de los casos. Solo observaron 3 casos de fenómeno de no-reflujo transitorio (2,5%), que se resolvieron con un bolus de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.

En nuestro estudio se incluyeron diferentes situaciones clínicas: angina estable, angina inestable e infarto agudo de miocardio, pero con un alto porcentaje de pacientes con síndrome coronario agudo (80%). La presencia angiográfica de trombosis se observó en el 22% de los pacientes. En este contexto únicamente observamos un caso de fenómeno de no-reflujo transitorio en un paciente con trombo intracoronario, que mejoró con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (abciximab) y nitroglicerina intracoronaria a dosis elevadas. El mecanismo más probable de la aparición de no-reflujo en nuestro paciente fue la embolización del material trombótico al territorio distal. Ello explicaría la respuesta favorable con normalización del flujo coronario tras la administración de abciximab.

El tratamiento óptimo del no-reflujo no está bien establecido. El efecto beneficioso de los antagonistas de las glicoproteínas IIb/IIIa tras la implantación de stent puede ser explicado por la reducción de la acumulación local de plaquetas sobre los struts del stent y la inhibición de la respuesta vasomotora mediada por las plaquetas.

7.1.4. Beneficios del stent directo

Una vez demostrada la seguridad y eficacia del stent directo en las diferentes situaciones clínicas, previa selección de pacientes, nos podemos preguntar ¿qué ventajas nos aportan su utilización?. Se ha postulado que los beneficios de implantar el stent sin predilatar son acortar tanto el tiempo de fluoroscopia como del procedimiento, y al suprimir el balón de predilatación disminuir de forma significativa los costes en cada procedimiento.

Se han publicado diversos estudios no aleatorios que han comparado las ventajas de la implantación de stent directo con la estrategia convencional. En la serie de Chan y cols (2000) se analizaron en pacientes con características clínicas similares la

duración del procedimiento y la exposición a la fluoroscopia con stent directo, técnica convencional y angioplastia con balón; y observaron un acortamiento del tiempo de fluoroscopia y del procedimiento estadísticamente significativos para el grupo del stent directo. En el estudio de Briguori y cols (1999) se comparó el tiempo de procedimiento, fluoroscopia y los costes entre un grupo de stent directo y otro con predilatación, siendo significativamente menores los costes y duración del procedimiento, así como el tiempo de fluoroscopia en el grupo de stent directo.

En nuestro trabajo, comparamos los datos de stent directo con un grupo de características clínicas y angiográficas similares, en el que se implantó stent con predilatación durante el mismo periodo. Los resultados muestran una reducción significativa del tiempo de procedimiento y fluoroscopia, así como de los costes (ahorro del balón para predilatar) a favor de la estrategia de stent directo. La principal limitación de nuestro estudio y los anteriormente comentados es que son estudios no aleatorios. En un estudio aleatorio (Ormiston 2000) en el que se comparó la implantación de stent con y sin predilatación se demostró una reducción de costes y tiempo del procedimiento en el grupo de implantación de stent directo. No obstante, no observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de fluoroscopia y cantidad de contraste utilizado. En otro estudio aleatorio (Danzi 1999) en 61 lesiones por grupo se observó una reducción significativa de todos los tiempos (de fluoroscopia y de procedimiento), así como en el número de balones utilizados en el grupo en que la implantación del stent se realizó directamente.

Cabe señalar que la adecuada elección del diámetro del stent en relación con diámetro de la arteria de referencia es muy importante en el coste final del procedimiento. La infraestimación del diámetro del stent puede obligar a optimizar el resultado angiográfico empleando balones de tamaño superior al diámetro del stent, y con ello no se consigue el ahorro del balón. Consideramos que la administración de nitroglicerina intracoronaria antes de implantar el stent a dosis más altas de lo habitual es fundamental para poder conseguir la máxima dilatación posible, no solo para permitir cruzar con mayor facilidad la

lesión, sino para estimar correctamente el diámetro del stent. En la presente serie la relación diámetro del stent/diámetro de referencia se estableció a 1,1-1,0/1.0. Así, en nuestro estudio, únicamente 8 de 100 pacientes fue necesario realizar una postdilatación para optimizar el resultado angiográfico, en 5 se utilizó el mismo balón del stent, y únicamente en 3 pacientes (3%) se requirió un balón de diámetro superior. Nuestros resultados contrastan con la serie De la Torre y cols (1999) en la que se precisó sobredilatación en 27 de 256 lesiones (11%) con stent. Ello probablemente fue debido a que abordaron lesiones menos favorables. Así, en contraste con nuestra serie que observamos imágenes de trombo intracoronario sugestivo de placa `blanda´ en el 22% de los pacientes, dichos autores lo observaron únicamente en el 2,6% de los casos.

Por otra parte, durante la implantación de stent directo puede ocurrir un exceso de gasto debido a la pérdida del stent. Cuando ocurre esta eventualidad se debe a un fracaso de la implantación del stent, siendo necesario predilatar la lesión y volver a implantar otro nuevo stent. Además pueden ser necesarias otras técnicas para recuperar el stent perdido que comporten un aumento importante de los costes, así como el consiguiente aumento del tiempo de quirófano y de la fluoroscopia. La pérdida del stent en la serie De la Torre y cols se observó en 5 de 256 abordadas (2%). En nuestra serie no tuvimos dicha complicación probablemente debido a que abordamos lesiones más favorables debido a la cuidadosa selección de los pacientes.

Así pues, en la implantación de un stent directo es esencial optimizar la selección de los pacientes de acuerdo con la anatomía y lesiones coronarias para conseguir una reducción de los tiempos de quirófano y fluoroscopia, así como de los costes.

7.2. REESTENOSIS CLINICA Y ANGIOGRAFICA

7.2.1. Stent directo y reestenosis clínica

Otra importante ventaja que se ha sugerido que podría aportar la implantación de stent sin predilatación sería la reducción de la reestenosis. Ello se atribuye a la reducción del daño arterial durante la implantación. Estudios experimentales han demostrado que la preservación del endotelio intacto inhibe el crecimiento neointimal (Clowes 1983). Un estudio reciente realizado en arterias ilíacas de conejos sugiere que el stent directo puede limitar la denudación endotelial y como consecuencia disminuir la hiperplasia intimal y la reestenosis (Rogers 1996). En la serie de Wilson y cols (2000) se comparan los resultados clínicos a largo plazo (12 meses) entre dos grupos de pacientes con características similares; en los que se implanta stent directo en un grupo y stent con predilatación en el otro. El éxito del procedimiento fue similar en ambos grupos. La tasa de mortalidad a los 6 meses fue similar (2,2% *versus* 2,8%, respectivamente). El evento final combinado de muerte, infarto agudo de miocardio y nueva revascularización también fueron similares en ambos grupos en un seguimiento de 12 meses. Estos resultados fueron conseguidos a pesar de que las características del grupo de stent directo eran de más alto riesgo, incluyendo mayor porcentaje de intervenciones sobre injertos de vena (19% *versus* 9%) y mayor presencia de trombo intraluminal (22% *versus* 18%). Una de las mayores limitaciones de dicho estudio es su carácter retrospectivo y la falta de seguimiento angiográfico. Danzi y cols (1999) efectuaron un estudio aleatorio, incluyendo 122 pacientes en los que se comparó el stent directo con relación al stent con predilatación; realizándose un seguimiento clínico y angiográfico a los 6 meses. Dichos autores obtuvieron una tasa libre de eventos similar en ambos grupos (82% *versus* 85%), sin diferencias significativas en la tasa de nueva revascularización y un porcentaje de reestenosis angiográfica del 22% y 20%, respectivamente (Danzi 1999). En nuestro estudio se realizó un seguimiento clínico al año en un grupo seleccionado de pacientes a los que se implantó un stent directo. De 100 pacientes incluidos obtuvimos una tasa de mortalidad del 1%. Cabe remarcar que dicho paciente falleció de causa no cardíaca por un accidente embólico cerebral a los 2 meses

del procedimiento. Otro paciente presentó un infarto agudo de miocardio (1%). La reestenosis clínica se observó en 3 pacientes (3%) en forma de angina de pecho. La angiografía mostró en todos ellos reestenosis intra-stent; que sé redilató electivamente. Ningún paciente precisó revascularización quirúrgica.

A diferencia de los estudios previamente comentados nuestros datos no se compararon con ningún grupo de características similares con implantación de stent con predilatación. Comparando nuestros resultados con otras series de stent directo con seguimiento clínico a largo plazo observamos que la reestenosis *clínica* en otras series es ligeramente superior a la nuestra, siendo la observada por otros autores de alrededor del 12% (Danzi 1999, Baim 2001). Los mejores resultados en nuestra serie se podrían atribuir a una distinta selección de los pacientes comparados con otros grupos (ver apartado siguiente). La tasa de mortalidad durante el seguimiento y la tasa de revascularización quirúrgica que obtuvimos fue similar a la observada en las tres series publicadas con seguimiento clínico ó angiográfico (Danzi 1999, Wilson 2000, Baim 2001).

7.2.2. Stent directo y reestenosis angiográfica

Tenemos poca información sobre resultados de reestenosis angiográfica tras implantación de stent directo. Hasta el momento en la literatura existen escasas publicaciones con seguimiento angiográfico en stent sin predilatación. El estudio de Danzi y cols (1999), que se trata de un estudio aleatorio (stent directo *versus* con predilatación) en 61 pacientes en cada grupo; y el de Oemrawsingh y cols (2000), que estudiaron la implantación del Jostent Flex sin predilatación en 50 pacientes. Recientemente Baim y cols (2001) han publicado una serie de 200 pacientes con implantación de stent sin predilatación y con seguimiento angiográfico a largo plazo. El estudio de Danzi y cols es el primero que describe la incidencia de reestenosis tras implantación de stent directo; comparándola con un grupo aleatorizado de implantación de stent con predilatación. Con

un seguimiento angiográfico a los 6 meses del 90 % de los casos, observaron una reestenosis angiográfica del 22,8% (13 de 57 pacientes) en el grupo de stent directo, similar a la tasa de reestenosis del grupo con predilatación que fue del 20,7% (11 pacientes). En dicho estudio se utilizaron dos tipos de stent (NIR y Paragon) sin observarse tampoco diferencias significativas en la tasa de reestenosis según el modelo de stent implantado (Danzi 1999). Oemrawsingh y cols (2000) evaluaron en 50 pacientes la seguridad y eficacia de la implantación directa del Jostent Flex stent y realizaron un seguimiento angiográfico a todos los pacientes a los 6 meses tras la implantación. Dichos autores obtuvieron un éxito del 90 % sin complicaciones mayores con una tasa de reestenosis angiográfica del 24 %. El porcentaje de angina inestable y síndrome coronario agudo fue menor que en el nuestro (16%), en cambio el tipo de lesión tratada fue similar (lesiones tipo C en el 8%). En nuestra serie, implantamos un stent directo en 100 pacientes y obtuvimos en el 82% de los casos seguimiento angiográfico aproximadamente al año de la angioplastia. La tasa de reestenosis *angiográfica* en nuestra serie fue del 11% (9 de 82 pacientes). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los modelos de stent utilizados (MultiLink y Josent en 95% de los casos). Esta tasa de reestenosis se puede atribuir a la selección de los pacientes según la anatomía coronaria y las características de las lesiones. La mayoría de lesiones tratadas en nuestra serie son tipo A y B con solo un 4% de lesiones tipo C; este tipo de lesiones (tipo C) se asocian a una tasa elevada de reestenosis (Harrell 1999). El porcentaje de lesiones favorables tipo A tratadas en nuestra serie fue de 13%, en contraste con otros autores que es del 4% (Danzi 1999). Otro factor a tener en cuenta es el bajo número de pacientes diabéticos incluidos en el estudio (15%), como posteriormente se discute la diabetes mellitus es un importante factor predictivo de reestenosis. .

En estudios experimentales se ha observado que la implantación de stent directo limita el daño endotelial al reducir la denudación del endotelio, y con ello la respuesta hiperplásica intimal y la reestenosis. Rogers y cols (1996) estudiaron en arterias ilíacas de

conejos la respuesta del inflado del balón *versus* stent directo sobre el endotelio y posterior crecimiento neointimal. Estos autores relacionan el grado de denudación endotelial causada por el inflado del balón con el grado de neoformación intimal y observaron que 1 hora después del inflado del balón aparecía una denudación completa del endotelio en el segmento angioplastiado; a diferencia de los segmentos que se implantaba stent directo donde el área de superficie entre los strus desprovista de endotelio era del 41%. Esto se traduce a los 14 días de la colocación del stent, en que las arterias totalmente desprovistas de endotelio el área de neointima era de $0,9 \text{ mm}^2$, con abundantes monocitos adheridos a la superficie intimal; mientras que en las arterias que permanecía endotelio intacto el área neointimal era del $0,5 \text{ mm}^2$, con menor cantidad de células inflamatorias (monocitos y macrófagos). Estos datos sugieren que los strus del stent limitan durante la expansión del balón, el contacto con el endotelio dejando áreas de endotelio intactas; y como consecuencia una menor respuesta inflamatoria y proliferación intimal. Sin embargo, estos datos no han sido corroborados en el hombre. En este sentido, el estudio PREDICT (Baim 2001) donde fueron aleatorizados 400 pacientes en los que se implantó un stent Medtronic AVE S670 con y sin predilatación previa; con un seguimiento angiográfico a los 6 meses del 80%, la tasa de reestenosis (binaria) fue de 20,6 % en el grupo de stent directo y del 20,9% en el grupo con predilatación (no significativo). A diferencia de nuestro estudio, en dicha serie fueron excluidos los pacientes con infarto agudo de miocardio ó presencia de trombo angiográfico. Los autores concluyeron que el stent directo no parece tener ningún beneficio en la prevención de reestenosis tardía que estudios animales previos habían sugerido. Recientemente en el congreso de la Sociedad Española de Cardiología del año 2001, se presentaron los datos preliminares del estudio DISCO, estudio también aleatorio en 416 pacientes, 210 a stent directo y el resto a stent con predilatación. La evolución clínica y tasa de reestenosis angiográfica a los 6 meses fue similar en los dos grupos (tasa de reestenosis:

16,7% *versus* 14.8%, respectivamente). La evolución clínica también fue similar con ambas técnicas (Martínez-Elbal 2001).

7.2.3. Factores clínicos y angiográficos relacionados con la reestenosis binaria

Nuestra serie es el primer estudio que evalúa variables predictivas de reestenosis en el stent directo. Del análisis en pacientes con y sin reestenosis de los datos clínicos, de procedimiento, y de los datos angiográficos se encontró que la diabetes mellitus fue la única variable asociada a reestenosis binaria. El análisis de regresión logística identificó a dicha enfermedad como variable predictiva independiente de reestenosis, con un incremento de 7,1 veces el riesgo en comparación con los pacientes no diabéticos. Asimismo, el análisis de regresión múltiple identificó a la diabetes como una variable predictora independiente de la pérdida tardía (*late loss*) y del diámetro luminal mínimo en el seguimiento. No existen otras series en la literatura que hayan analizado qué variables clínicas y angiográficas se relacionan con la implantación de stent directo, y así poder comparar nuestros resultados. En cambio, si se ha estudiado la influencia de la diabetes mellitus tras la implantación de un stent con predilatación previa.

7.2.3.1. Diabetes mellitus

Estudios realizados en la era pre-stent ya demostraron que la diabetes mellitus era un factor predictivo de una incidencia más elevada de efectos adversos y tasa de restenosis tras la angioplastia con balón (Holmes 1984, Weintraub 1993, Kip 1996, Stein 1995). Estos estudios revelaron unas tasas de reestenosis del 47-71% en pacientes diabéticos comparado con el 30-40 % en pacientes no diabéticos. La incorporación del stent contribuyó de forma importante a reducir éstas tasas de reestenosis tan elevadas con balón. En este sentido, un subanálisis del estudio STRESS demostró una disminución de la tasa de reestenosis en pacientes diabéticos tratados con stents comparados con los tratados con balón (24-% *versus* 60%). Sin embargo, en otros estudios los resultados de la implantación de stent en pacientes diabéticos han sido dispares. Van Belle y cols (1997), demostraron una tasa de reestenosis y una pérdida tardía similar en pacientes diabéticos y no diabéticos tras colocación de un stent. En cambio, Carozza y cols (1993) encontraron una mayor pérdida tardía y reestenosis en los pacientes diabéticos. En estudios posteriores (Elezi 1998) y con una muestra mayor, los pacientes diabéticos presentaron una mayor incidencia de infarto de miocardio y reintervenciones que los no diabéticos, así como una la tasa de reestenosis más elevada (37,5% *versus* 28,3%). Incluso en el subgrupo de arterias de buen calibre y lesión única, dichos autores obtienen una mayor tasa de reestenosis en el grupo de diabéticos. Abizaid y cols (1998) observaron que los pacientes diabéticos insulino-dependientes tratados con stent tenían una mayor mortalidad intrahospitalaria y una mayor tasa de eventos coronarios al año del procedimiento. Contrariamente, observaron que los pacientes diabéticos no insulino-dependientes tenían un éxito en el procedimiento y una tasa de revascularización tardía similar a los pacientes no diabéticos.

En nuestra serie con stent directo se incluyeron pocos pacientes diabéticos no diferenciándose entre insulino-dependiente ó no. La

tasa de reestenosis es similar (35,7%) a la observada por otros autores con la implantación de stent con predilatación previa.

Los mecanismos de reestenosis en la diabetes mellitus no están bien esclarecidos. Kornowski y cols (1997) demostraron en una serie con IVUS que la principal causa de incremento de reestenosis en pacientes diabéticos (insulino-dependientes ó no) era producido por una exagerada hiperplasia intimal; y esta ocurría tanto en lesiones en las que se había realizado angioplastia con balón como stent. Esta excesiva proliferación intimal en los diabéticos es probablemente el resultado de complejas alteraciones bioquímicas y hormonales asociadas con la diabetes en general, y con el tratamiento de insulina en particular (Aronson 1996). En la diabetes ocurren diversas anomalías hematológicas, como el incremento de la agregación plaquetar y el aumento de la síntesis plaquetar de tromboxano A₂ (Davi 1990). Además también puede estar presente una mayor actividad de la coagulación en esta enfermedad; con un aumento de los factores procoagulantes como el factor VII, el fibrinogeno y el FVW (Carmassi 1992). Por otra parte, a la diabetes mellitus se asocian anomalías funcionales del endotelio vascular que pueden contribuir al fenómeno de la reestenosis. La hiperglicemia causa disfunción endotelial al disminuir la producción de factores relajantes del endotelio (Johnstone 1993), incremento del estrés oxidativo por glicosilación de proteínas vasculares y formación de radicales libres. (Sowers 1995, Tesfamariam 1994). En los diabéticos también se ha descrito una mayor estimulación de los factores de crecimiento (Sowers 1995, Aronson 1996).

En resumen, los pacientes diabéticos a los que se ha implantado un stent directo tienen mayor riesgo de reestenosis que los no diabéticos. La tasa de reestenosis en nuestra serie es similar a la descrita en la literatura en pacientes diabéticos a los que el stent se ha implantado con predilatación previa.

7.2.3.2. Variables angiográficas y del procedimiento

En el presente estudio la comparación de los datos angiográficos (diámetro de referencia, diámetro luminal mínimo basal y post-stent); fueron similares en los pacientes con y sin reestenosis, no encontrando ninguna variable angiográfica predictiva de reestenosis binaria. No encontramos tampoco variables relacionadas con el procedimiento (longitud de stent, tipo de stent, presión de inflado ó número de inflados) que fueran predictivas de reestenosis binaria. Kastrati y cols (1997) estudiaron a 1300 pacientes a los que se implantó un stent Palmaz-Schatz según la técnica convencional, con un seguimiento angiográfico alto (80%), y demostraron que el diámetro luminal mínimo post-procedimiento y la diabetes mellitus eran factores predictivos independientes de reestenosis. Dichos autores observaron que un diámetro luminal mínimo post-stent <3 mm aumentaba el riesgo de reestenosis binaria (riesgo relativo: 1,81) y de nueva revascularización (riesgo relativo: 2,05). En el presente estudio no se observó relación entre el diámetro luminal mínimo inmediatamente después de la angioplastia y la reestenosis binaria. Esta falta de relación podría ser debida a que el tamaño de la población estudiada era 10 veces menor en la serie anteriormente mencionada (Kastrati 1997). Sin embargo, observamos que el diámetro luminal mínimo residual era una variable independiente de la pérdida tardía (ver apartado siguiente). Ello sugiere la importancia de optimizar el resultado angiográfico después de la implantación de un stent directo.

7.2.4. Factores predictivos independientes de reestenosis como variable continua

7.2.4.1. Pérdida tardía (*late loss*)

En nuestra serie al analizar la reestenosis como variable continua, encontramos que la diabetes mellitus y el diámetro luminal mínimo post-procedimiento eran factores de riesgo independientes de la pérdida tardía. Dado la falta de series en stent directo que hayan estudiado los factores predictivos de reestenosis, comparamos nuestros datos con series con predilatación. La importancia de la diabetes mellitus como factor predictivo de reestenosis ha sido comentada previamente. El valor predictivo del diámetro luminal mínimo post-procedimiento sobre la reestenosis ha sido observada por otros autores después de la implantación de un stent con predilatación previa (Kastrati 1997, Kasaoka 1998). Kasaoka y cols (1998), observaron una relación inversa entre el diámetro luminal mínimo final y la tasa de reestenosis. Estos hallazgos sugieren que tanto en la implantación del stent directo como con predilatación previa es importante obtener una gran ganancia aguda y un porcentaje de estenosis residual bajo para disminuir el riesgo de reestenosis.

7.2.4.2. Relación de la reestenosis con los vasos de pequeño diámetro

En el análisis de regresión múltiple se identificaron como factores predictivos independientes del diámetro luminal tardío, el diámetro de referencia del vaso y la diabetes mellitus. En la presente serie no se estableció el tamaño del vaso como criterio de inclusión para la implantación de stent directo, aunque en la mayoría de los casos el tamaño del vaso fue de aproximadamente 3 mm. En los estudios previos realizados con stent directo no incluían ó no se menciona si

se incluyen vasos de pequeño calibre, en otras series únicamente se incluyen arterias con un diámetro de referencia >3 mm (Chan 2000, Figulla 1998, Pentousis 1998). La exclusión de las arterias de pequeño diámetro en las series de stent directo se debe al temor de fracaso en la implantación, debido tanto a una peor navegabilidad como a una mayor dificultad en atravesar la lesión. Estos factores se han relacionado a un riesgo más elevado de pérdida del stent.

En la implantación de stent con predilatación, la influencia del diámetro del vaso en las tasas de reestenosis es de gran interés y existen diversos estudios que evalúan la reestenosis angiográfica dependiendo del diámetro de referencia del vaso. En la serie de Akiyama y cols (1998), comparan la implantación del stent a altas presiones en vasos >3 mm con vasos de <3 mm. Con un seguimiento angiográfico del 75%, la tasa de reestenosis en el grupo de diámetro >3 mm fue del 19,9% en relación con el grupo de diámetro <3 mm que fue de 32,6 %. En esta serie observaron que la pérdida tardía absoluta causada por la proliferación intimal era similar en ambos grupos. La menor tasa de reestenosis en el primer grupo se atribuye a la mayor ganancia luminal post-stent obtenida comparado con el grupo de vaso pequeño. Estos autores sugieren que otra posible causa de la mayor proliferación intimal en los vasos pequeños, sería el mayor grado de estiramiento que sufre la pared del vaso para intentar conseguir una mayor ganancia luminal. Elezi y cols (1998) en una serie amplia que incluía un solo tipo de stent (Palmaz-Schatz), con dilatación a bajas presiones demostraron un patrón de disminución de la tasa de reestenosis a medida que aumenta el tamaño del vaso. En vasos $<2,8$ mm la tasa de reestenosis fue del 38,6%, en vasos de 2,8-3,2 mm del 28,4%, y en vasos $>3,2$ mm del 20,4%. Al igual que en la serie de Akiyama la pérdida tardía fue similar en los tres grupos, independientemente del tamaño de vaso.

En un estudio reciente, Lau y cols (2000) analizaron las variables predictivas de reestenosis tras la implantación de stent con predilatación en vasos <3 mm. La tasa de reestenosis global fue del 30%. Sin embargo, en los pacientes diabéticos la tasa de

reestenosis fue del doble que en los no diabéticos; y en los stents implantados en vasos de referencia $<2,6$ mm la tasa de restenosis fue del 40% comparado con vaso de referencia $>2,6$ mm, en los que la tasa fue del 22%.

Así pues, en la angioplastia con stent directo, como en la angioplastia convencional, es importante considerar el tamaño del vaso para reducir el riesgo del fracaso durante la implantación, pero también para reducir la tasa de reestenosis. Asimismo, es importante optimizar el resultado angiográfico inmediato para mantener una luz adecuada a lo largo del seguimiento.

7.2.5. Area transversal del stent en pacientes con y sin predilatación previa

En nuestra serie observamos que las áreas transversales del vaso y del stent fueron significativamente mayores en la mayoría de cortes transversales tras la implantación del stent directo comparado con la angioplastia convencional. Este hecho podría deberse a que en el grupo de stent directo las presiones de inflado fueron significativamente superiores a las del grupo con predilatación (13 ± 3 atm vs 10 ± 2 atm). Puesto que el área transversal del segmento de referencia así como la relación diámetro de la arteria/diámetro del stent son similares en ambos grupos, el parámetro determinante de la mayor área transversal del stent en el grupo con stent directo es la presión de inflado utilizada en la liberación del stent. Este aumento del área transversal del stent causa un incremento proporcional de la superficie de la prótesis, que ocasiona un aumento paralelo del grado de proliferación neointimal. Este hecho explicaría el mayor grado de hiperplasia intimal (no significativa) observado en el grupo de stent directo comparado con el grupo de pacientes con stent implantado convencionalmente.

Cabe mencionar que el valor de las presiones de inflado usado en la implantación del stent no fue preestablecido por protocolo en ninguno de los grupos. Nosotros utilizamos la presión de inflado

necesaria para conseguir una completa expansión angiográfica del stent con un resultado angiográfico inmediato óptimo. En la implantación del stent directo es necesaria una mayor fuerza de expansión radial para romper y distribuir espacialmente la placa, permitiendo así un despliegue uniforme del stent; estos efectos se consiguen mejor incrementando la presión de inflado. En este sentido, un estudio reciente (Werner 1999), ha mostrado que los resultados angiográficos y por ultrasonidos mejoran cuando en la implantación del stent se utilizan altas presiones. Finet y cols (2001) publicaron un estudio retrospectivo, comparando los mecanismos de agrandamiento luminal mediante análisis tridimensional por ecografía intravascular en dos grupos de pacientes en los que el stent se implantó con y sin predilatación y observaron un agrandamiento luminal similar en ambos grupos, antes e inmediatamente después de la implantación. En los dos grupos estudiados, el 67% del agrandamiento de la luz fue debido al incremento del volumen de la membrana elástica externa (aumento del vaso) y en un 33% debido a la reducción del volumen de placa y media (reducción de la placa, compresión y/o embolización). Existe un tercer mecanismo de agrandamiento luminal que consiste en la redistribución axial de la placa sin cambios en el volumen total de la placa. Los autores de este estudio observaron una mejor redistribución axial de la placa en el grupo de stent directo. En nuestra serie no se analizó la cantidad de placa pre-intervencionismo en ninguno de los grupos, por lo que no podemos analizar los mecanismos de ensanchamiento luminal. Sin embargo, observamos al igual que en el estudio de Finet y cols (2001) que en el grupo de stent directo la redistribución de la placa es uniforme.

En el presente estudio, la placa excluida por el stent a nivel del cuerpo del stent era mayor en el grupo con predilatación comparado con el de stent directo (51,1% *versus* 46,4%, respectivamente). Ello se podría deber, por un lado, a que como ya se ha comentado en el stent directo se emplearon presiones de inflado más elevadas que facilitarían la redistribución de la placa; y por otro lado, a que en el grupo de stent directo predominan los pacientes con angina

inestable, y por tanto la posibilidad de que la placa a tratar sea principalmente más “blanda” y maleable.

7.2.6. Distribución de la hiperplasia intimal después de la implantación de stent directo

Un factor importante de la disminución del diámetro luminal después de la angioplastia con balón es el remodelado negativo ó patológico del segmento coronaria tratado (Mintz 1995). Pasterkamp y cols (1997) estudiaron con ecografía intravascular 200 lesiones tras angioplastia convencional con balón, concluyendo que el área del vaso post-angioplastia fue menor en el 34% de las lesiones comparado con el área de referencia (remodelado negativo). Diversos estudios clínicos (BENESTENT y STRESS) demostraron que la implantación de stent reduce la tasa de reestenosis angiográfica y la necesidad de reintervención comparado con la angioplastia convencional con balón (Fischman 1994, Serruys 1994). Diversos estudios con ecografía intravascular realizados con el stent articulado de Palmaz-Schatz han demostrado la ausencia de recoil tras la implantación de stent.

En series iniciales con ecografía intravascular se observó que tras la implantación del stent las dimensiones de la luz medidas por angiografía en el seguimiento eran mayores que las medidas por ecografía. Esta reestenosis se atribuyó a la existencia de recoil crónico (Leon 1993). Posteriormente, se compararon los diámetros lumbales por angiografía y ecografía intravascular durante la implantación del stent ; y se evidenció que la angiografía a menudo no detecta la expansión inadecuada del stent (Nakamura 1994). Así los estudios previos donde no se utilizó ecografía intravascular durante el procedimiento, el llamado recoil crónico podría corresponder a una incompleta expansión del stent que no se pudo detectar angiograficamente (Painter 1995). Posteriores series realizadas con ecografía intravascular durante la implantación de stent Palmaz-Schatz evidenciaron que el estrechamiento luminal tardío es debido a proliferación neointimal (Hoffmann1996).

Hoffmann y cols (1996), estudiaron mediante ecografía intravascular en más de 100 arterias (nativas e injerto de safena) el mecanismo de reestenosis intra-stent. Sus resultados confirman que la hiperplasia intimal es el mecanismo fundamental de la pérdida luminal tardía tras la implantación del stent. Asimismo, observaron que esta hiperplasia intimal se distribuye uniformemente a lo largo del stent, siguiendo el mismo patrón en las arterias nativas como en los injertos de safena. Sin embargo, estos autores encontraron que el diámetro luminal era menor en la articulación central que en los dos cuerpos del stent. Ello se debe tanto a la presencia de tejido prolapsado a través de la articulación como al acúmulo crónico de tejido neointimal (con una tendencia mayor a este nivel, pero no siendo significativa). Estudios posteriores confirmaron que la reestenosis intra-stent se debe exclusivamente a la hiperplasia intimal y no al remodelado arterial post-stent (Mudra 1997).

En el presente estudio, utilizando ecografía intravascular se evalúa una nueva generación de stents tubulares: los modelos Multi-Link y Jo-stent, que fueron implantados con y sin predilatación previa. Además, es el primer estudio que analiza el grado y distribución de la hiperplasia intimal tras la implantación de stent directo comparado con un grupo control de características clínicas y angiográficas, en el cual el stent se implantó con predilatación. Encontramos que el grado de proliferación fue similar en los dos grupos y no hubo diferencias significativas en las áreas lumbales intra-stent con ambas técnicas. Estas observaciones sugieren una distribución uniforme de la hiperplasia intimal a lo largo del stent. Asimismo, al igual que en estudios previos realizados con stent con predilatación (Hoffmann 1996), encontramos que la proliferación intimal tras la implantación de stent directo se distribuye homogéneamente a través del eje longitudinal del stent, sin existir una exagerada proliferación intimal focal a lo largo del stent.

Si comparamos nuestros resultados con estudios previos realizados con ecografía intravascular en stent articulados (Hoffmann 1996 y Mudra 1997), la ausencia en nuestra serie de una mayor tendencia de proliferación intimal a nivel del cuerpo de stent se debe

a que utilizamos stents no articulados (ej. Multi-Link). Se ha demostrado que los stents tubulares de 2ª generación proporcionan una mayor flexibilidad longitudinal y un riguroso “ efecto andamiaje” contra la pared arterial (Okabe 1999, Costa 2000). Además, este nuevo diseño consigue una cobertura uniforme de toda la lesión a lo largo del stent, evitando así el potencial prolapso de la placa a través de los struts de la prótesis, hecho que podría predisponer a un anormal crecimiento de la neointima (Thomas 1997). Recientemente, un estudio multicéntrico con seguimiento angiográfico (73%) ha mostrado una menor tasa de reestenosis angiográfica con stent Multi-Link comparado con stents Palmaz-Schatz; aunque no se alcanzó diferencia significativa (16% *versus* 22,1%, $p=0,31$) (Baim 2001).

La mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban síndrome coronario agudo, por tanto las características de la placa, predominantemente blanda, facilitarían la distribución espacial y la expansión uniforme de la misma durante la implantación. Cabe recordar que en el presente estudio la presencia de calcificación angiográfica, la cual ha sido asociada con expansión incompleta del stent, fue un criterio de exclusión.

7.2.7. Papel del stent directo en la reducción de la reestenosis

Tal como se ha comentado previamente, estudios experimentales han sugerido que la implantación de stent directo puede reducir la reestenosis debido a que ocasiona menor daño de la pared arterial, limita la denudación endotelial provocada por el inflado con balón, y con ello se reduce la respuesta neoproliferación intimal (Rogers 1996). Sin embargo, en el presente estudio observamos que el grado de hiperplasia intimal evaluado por ecografía intravascular en pacientes con y sin predilatación era similar en ambos grupos en cada uno de los cortes transversales a lo largo del stent. Asimismo, observamos mediante angiografía cuantitativa que la *pérdida tardía* y la *ganancia neta* eran similares en los dos grupos. Dichas observaciones sugieren que la implantación de stent directo no reduce el fenómeno de reestenosis.

7.2.8. Relación de la placa excluida por stent y reestenosis

En el estudio GUIDE II, en el que se analizaron mediante análisis multivariante factores angiográficos y ecográficos predictivos de reestenosis, se identificó la cantidad de placa residual como una variable independiente de reestenosis tras angioplastia con balón y aterectomía (Guide II 1996). Este hecho se ha confirmado en otros estudios con aterectomía direccional guiados por ecografía intravascular (OARS y ABACAS) en los que se observó que una mayor reducción de la placa residual post-aterectomía condicionaba una menor tasa de reestenosis (Simonton 1998). Por otro lado, existen también series realizadas tras la implantación de stent según la técnica convencional donde se observa esta relación. Uno de los primeros estudios lo realizó Hoffman y cols (1998) y observaron que la placa pre-angioplastia medida por ecografía intravascular era predictiva de reestenosis. El mecanismo por el cual esto ocurre no queda claro, los autores refieren que un exceso de placa pre-stent podría limitar la expansión de éste y como consecuencia se produce

una mayor agresividad en la predilatación que condicionaría un mayor daño en la pared y mayor hiperplasia intimal. En un estudio posterior realizado por Prati y cols (1999), en pacientes con implantación de stent convencional, en los que se evaluó la hiperplasia intimal en relación con la placa excluida post-stent ; observando una correlación significativa entre el porcentaje de placa excluida y el porcentaje de hiperplasia intimal. En este sentido, y en concordancia con el estudio de Prati y cols, en nuestro trabajo encontramos también una relación lineal entre la cantidad de placa excluida por el stent y el grado de hiperplasia intimal intra-stent, tanto en el grupo con predilatación como en el grupo de stent directo, sugiriendo que a mayor cantidad de placa excluida por el stent existe un incremento escalonado de la hiperplasia intimal, independientemente de la técnica utilizada para implantar el stent. Cabe remarcar que en nuestro estudio, se realizaron 5 cortes a nivel intra-stent, a diferencia de la serie de Prati y cols donde los cortes se realizaron cada mm, obteniendo una media de 17 cortes por stent, y un total de más de 870 cortes intra-stent analizados. Esta diferencia de diseño del estudio condiciona que dichos autores encontraron una correlación más intensa entre la placa excluida del stent y la hiperplasia intimal. Tanto en el estudio de Prati y cols como en el presente estudio no se realizó una ecografía intravascular antes de implantar el stent para poder correlacionar la cantidad de placa basal con el grado de hiperplasia intimal.

Otras variables que fueron analizadas como el diámetro luminal mínimo basal y post-procedimiento, el porcentaje de estenosis basal y post-stent; así como las atmósferas utilizadas para implantar el stent, no se correlacionaron con el grado de hiperplasia intimal.

7.2.9. Limitaciones del estudio

En el presente estudio existen diversas limitaciones que se deben de considerar. La primera, es la ausencia de un estudio de ecografía intravascular durante la implantación del stent sin predilatación para valorar la correcta expansión del mismo. Aunque utilizando esta técnica, un estudio reciente (De la Torre Hernández 2000), ha demostrado que en lesiones seleccionadas el stent directo proporciona unos resultados angiográficos y por ecografía intravascular comparables a aquellos esperados por la técnica convencional. En segundo lugar, nosotros estudiamos un grupo de pacientes seleccionados, siendo las características morfológicas de la lesión favorables para la implantación de stent directo. Esto puede haber influenciado en los resultados inmediatos y a largo plazo, ya que la proporción de lesiones tipo C en nuestro estudio, así como en estudios previos con stent directo, es muy baja. En tercer lugar, la ausencia de aleatorización con un grupo de stent con predilatación impide comparar la tasa de reestenosis clínica y angiográfica, así como valorar si las variables predictivas que se asocian a reestenosis en el stent directo son similares a las del stent con predilatación. De forma similar en el estudio por ecografía intravascular, aunque se evaluó a un grupo control, cabe señalar que los pacientes no fueron incluidos de forma aleatoria, sino mediante un diseño caso-control.

En el presente estudio, las variables predictivas independientes que se asocian a reestenosis implantando el stent sin predilatación, también se han identificado en la implantación de stent con predilatación previa. El diseño transversal del estudio por ecografía intravascular de la hiperplasia intimal no permite el análisis de variables pre-intervencionismo predictivas de reestenosis (placa basal pre-stent), ni tampoco analizar en profundidad el fenómeno de recoil del stent tras la implantación de stent directo.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La implantación de stent sin predilatación es un procedimiento eficaz y seguro en pacientes seleccionados según las características morfológicas de la lesión y las características anatómicas del árbol coronario.
2. En nuestra población, de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria, el stent se implantó sin predilatación previa en el 20% de los procedimientos.
3. La implantación de stent directo permite reducir los costes, el tiempo de procedimiento y el tiempo de fluoroscopia.
4. La incidencia de fenómeno de no-reflujo durante la implantación de stent directo es del 1%. Esta complicación está en relación con la presencia de trombo intracoronario y la probable embolización distal de material trombótico y ateromatoso.
5. El porcentaje de fracasos en la implantación del stent directo es del 6,5%. La presencia angiográfica de calcio, la tortuosidad del segmento coronario, así como la edad avanzada son factores predictivos del fracaso de la implantación. El porcentaje de fracasos esta en relación con la adecuada selección de los pacientes.

6. El fracaso de la implantación del stent directo por imposibilidad de cruzar la lesión, no impide retirar el sistema (catéter-stent), predilatar la lesión y volver a implantar el mismo stent.
En el presente estudio, que se utilizaron stent premontados, no hubo ninguna pérdida de stent.
7. A los 12 meses de seguimiento la tasa de reestenosis *clínica* fue del 4% y la tasa de reestenosis *angiográfica* del 11%. Estos buenos resultados probablemente son debidos a los criterios de inclusión utilizados: se seleccionaron lesiones favorables (principalmente tipo A y B) y no fueron incluidos pacientes con vasos de pequeño calibre.
8. La diabetes mellitus fue el factor predictor independiente más importante de reestenosis después de la implantación de un stent directo. El riesgo de reestenosis de los pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos es 7,1 veces más elevado.
9. Las variables angiográficas que se asocian a reestenosis son, como en la angioplastia convencional, el diámetro luminal mínimo post-stent y el diámetro de referencia. Estas observaciones sugieren que para disminuir la tasa de reestenosis es recomendable optimizar el resultado angiográfico inmediato.
10. En nuestra serie, no hemos identificado variables predictivas de reestenosis asociadas con el procedimiento.

11. En la técnica de implantación de stent directo se usan presiones de inflado mayores que con la técnica convencional, lo que proporciona una mayor área transversal del stent y una mejor optimización del resultado angiográfico.
12. El patrón de hiperplasia intimal a largo del eje longitudinal del stent es difuso y de distribución homogénea, tanto con la implantación de stent con predilatación como sin predilatación previa.
13. La hiperplasia intimal evaluada por ecografía intravascular se correlaciona con la cantidad de placa excluida por el stent.
14. El grado de hiperplasia intimal es similar en los pacientes con y sin predilatación del stent. Ello sugiere que la implantación de stent directo no influye sobre el fenómeno de reestenosis.

9. BIBLIOGRAFÍA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu H, Popma JJ, Leon MB. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-9.

Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Blengino S, Di Francesco L, Finci L, Di Mario C, Colombo A. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels. A comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1610-8.

Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Leoncini M, Buonamici P, Valenti R, Fazzini PF. Early coronary angioplasty as compared with delayed coronary angioplasty in patients with high-risk unstable angina pectoris. *Coron Artery Dis* 1996; 7:75-80.

Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-35.

Baim DS, Cutlip DE, Midei M, Linnemeir TJ, Schreiber T, Cox D, Kereiakes D, Popma JJ, Roberston L, Prince R, Lansky AJ, Ho KKL, Kuntz RE, for the ASCENT investigators. Final results of a randomized trial comparing the Multi-Link stent with the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 2001; 87: 157-162.

Baumgartner HR, Muggli R: Adhesión and aggregation: Morphological demonstration and quantitation in vivo and in vitro in Gordon JL (ed) *Platelets in Biology and Pathology*. Amsterdam Elsevier 1976; 23-60.

Beatt KJ, Serruys PW, Luitjen HE., y cols. Restenosis after coronary angioplasty: The paradox of increased lumen diameter and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 258-266.

Bethencourt A, Fernandez-Palomeque C, Gomez-Jaume A, Peral V. [Early percutaneous revascularization in patients with unstable angina. Current results and comparison with conservative medical treatment] *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 117-30.

Block PC, Myler RK, Stertz S, Fallon JT. Morphology after transluminal angioplasty in human beings. *N Engl J Med* 1981; 305 :382-5.

Bom N, ten Hoff H, Lancee CT, Gussenhoven WJ, Bosch JG. Early and recent intraluminal ultrasound devices. *Int J Card Imaging* 1989; 4:79-88.

Braden GA, Herrington DM, Downes TR, Kutcher MA, Little WC. Qualitative and quantitative contrasts in the mechanisms of lumen enlargement by coronary balloon angioplasty and directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23 :40-8.

Briguori C, Sheiban I, De Gregorio J, Anzuini A, Montorfano M, Pagnotta P, Marsico F, Leonardo F, Di Mario C, Colombo A. Direct coronary stenting without predilation. *J Am Coll Cardiol* 1999 ;34 : 1910-5.

Burkhard-Meier, Fussl R, Weihrauch M, Kaspers S, Hopp HW, Erdmann E, Sechtem U. [Lumen enlargement in coronary angioplasty: qualitative and quantitative analysis of vascular mechanisms with intravascular ultrasound]. *Z Kardiol* 1996 ;85: 281-9.

Califf RM, Ohman EM, Frid DF y cols Restenosis the clinical Issues .In Topol EJ. Ed Textbook of interventional Cardiology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990: 363-394.

Carmasi F, Morale M, Puccetti R, et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1992; 67: 643-54.

Carroza JP, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118:334-9.

Carter AJ, Laird JR, Farb A, Kufs W, Wortham DC, Virmani R. Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1398-1405.

Chan AW, Carere RG, Solankhi N, Dodek A, Webb JG. Coronary stenting without predilatation in a broad spectrum of clinical and angiographic situations. *J Invasive Cardiol* 2000 ;12:75-9.

Chesebro JM, Webster MWI, Reeder GS, et al. Coronary angiography : antiplatelet therapy reduces acute complication but not restenosis . *Circulation* 1989 ; 80 :11-64.

Clowes AW, Clowes MM, Fingerle J, Reidy MA. Regulation of smooth muscle cell growth in injured artery. *J Cardiovas Pharmacol* 1989; 14:12-15.

Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. I. Smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Lab Invest* 1983; 49:327-33.

Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91:1676-88

Costa MA, Sabate M, Kay IP, de Feyter PJ, Kozuma K, Serrano P, de Valk V, Albertal M, Ligthart J, Disco C, Foley D, Serruys P. Three-dimensional intravascular ultrasonic volumetric quantification of stent recoil and neointimal formation of two new generation tubular stents. *Am J Cardiol* 2000; 85: 135-139.

Danzi GB, Capuano C, Fiocca L, Dallavalle F, Pirelli S, Mauri L, Quaini E. Stent implantation without predilation in patients with a single, noncalcified coronary artery lesion. *Am J Cardiol* 1999 ; 84 :1250-3.

Davi G, Catalano I, Aversa M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattone G, Patrono G. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 332: 1769-74.

De Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, Colombo A, Hamm C, Bartorelli A, Rothman M, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, Voudris V, DiMario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M, van Es GA. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study) *Eur Heart J*. 1998 ;19:1122-4.

De la Torre Hernandez JM, Gomez I, Rodriguez-Entem F, Zueco J, Figueroa A, Colman T. Evaluation of direct stent implantation without predilatation by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2000 ; 85 : 1028-30.

De la Torre Hernandez JM, Riesco Riesco JF, Rodriguez Entem F, Figueroa Olabarria A, Zueco Gil J, Colman T. Stent directo sin predilatación. Experiencia en 300 lesiones. *Rev Esp Cardiol* 1999 ;52 :301- 7.

Di Mario C, Gil R, Camenzind E, Ozaki Y, von Birgelen C, Umans V, de Jaegere P, de Feyter PJ, Roelandt JR, Serruys PW. Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1995;75: 772-7.

Dorros G, Cowley MJ, Simpson J, Bentivoglio LG, Block PC, Bourassa M, Detre K, Gosselin AJ, Gruntzig AR, Kelsey SF, Kent KM, Mock MB, Mullin SM, Myler RK, Passamani ER, Sertzer SH, Williams DO. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry. *Circulation* 1983 ;67:723-30.

Dussailant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wong SC, Leon MB. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995 ;26:720-4.

Eichhorn EJ, Grayburn PA, Willard JE, Anderson HV, Bedotto JB, Carry M, Kahn JK, Willerson JT. Spontaneous alterations in coronary blood flow velocity before and after coronary angioplasty in patients with severe angina. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:43-52.

Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schömig A. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-73.

Erbel R, Ge J, Bockisch A, Kearney P, Gorge G, Haude M, Schumann D, Zamorano J, Rupprecht HJ, Meyer J. 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.

Esplugas E, Alfonso F, Alonso JJ, Asín E, Elizaga J, Iñiguez A, Revuelta JM. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en cardiología intervencionista: angioplastia coronaria y otras técnicas. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 218-240.

Fanelli C, Aronoff R. Restenosis following coronary angioplasty. *Am Heart J* 1990 ; 119:357 –68.

Figulla HR, Mudra H, Reifart N, Werner GS. Direct coronary stenting without predilatation: a new therapeutic approach with a special balloon catheter design. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998 ;43:245-52.

Finet G, Weissman NJ, Mintz GS, Satler L, Kent KM, Castagna MT, Ajani AE, Pichard AD. Comparison of luminal enlargement by direct coronary stenting versus predilatation coronary stenting by three-dimensional volumetric intravascular ultrasound analysis. *Am J Cardiol* 2001 ; 88:1179-1182.

Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study. Investigators. *N Engl J Med* 1994 ;25:496-501.

Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Bailey SR, Baim DS, Cleman MW, Deutsch E, Diver DJ, Leon MB, Moses JW, Oesterle SN, Overlie PA, Pepine CJ, Safian RD, Shani J, Simonton CA, Smalling RW, Teirstein PS, Zidar JP, Yeung AC, Kuntz RE, Yock PG. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000 ;102:523-30.

Franzen D, Sechtem U, Hopp HW. Comparison of angioscopic, intravascular ultrasonic, and angiographic detection of thrombus in coronary stenosis. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 :1273-5.

Fuessl RT, Hoepp HW, Sechtem U. Intravascular ultrasonography in the evaluation of results of coronary angioplasty and stenting. *Curr Opin Cardiol* 1999 ;14 :471-9.

Galan KM, Hollman JL. Recurrence of stenoses after coronary angioplasty. *Heart Lung* 1986; 15 :585-7.

George BS, Myler RK, Stertz SH, Clark DA, Cote G, Shaw RE, Fishman-Rosen J, Murphy M. Balloon angioplasty of coronary bifurcation lesions: the kissing balloon technique. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986;12:124-38.

Gerber TC, Erbel R, Gorge G, Ge J, Rupprecht HJ, Meyer J. Classification of morphologic effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty assessed by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 1992 ; 70 :1546-54.

Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316 : 1371-5.

Goicolea J, Augé JM, Dominguez J, Maynar V, Melgares R, Morís C, Gómez Recio M, Hernandez J, Bethencourt A, Zueco J. Cutting Ballon versus convencional ballon angioplasty. Final in-Hospital results of the CUBA study. *Eur Heart J* 1997; 18:349.

A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med* 1996 12; 335: 775-82.

Goldberg ID, Stemernam MB: Vascular permeation of platelet factor 4 after endothelial injury. *Science* 1980; 611-12.

Gómez-Hospital JA, Cequier A, Fernández-Nofrerías E, Mauri J, García del Blanco B, Iráculis E, Jara F, Espulgas E. Tratamiento de la reestenosis intra-stent. Situación actual y prespectivas futuras. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:1130-1138.

Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993 ;328 :673-9.

Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lesperance J. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974; 49:703-8.

Guiteras Val P, Bourassa MG, David PR, Bonan R, Crepeau J, Dyrda I, Lesperance J. Restenosis after successfull percutaneous trasluminal coronary angioplasty:the Montral Heart Institute experience. *Am J Cardiol* 1987; 60 : 50B- 55B.

Hamon M, Richardeau Y, Lecluse E, Saloux E, Sabatier R, Agostini D, Filmont JE, Grollier G, Potier JC. Direct coronary stenting without balloon predilation in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999 ;138 :55-9.

Hanet C, Wijns W, Michel X, Shoroeder E. Influence of ballon size and stenosis morphology on immediate and delayet elastic recoil after percutaneous trasluminal coronary angiopalsty . *J.Am Coll Cardiol* 1991; 18:506-11.

Harrell L, Schunkert H, Palacios IF. Risk predictors in patients scheduled for percutaneous coronary revascularization. *Cathet Cardiovasc Interv* 1999; 48: 253-60.

Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boksich W, Caracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, De Scheerder I, DiMario C. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995 ;91:623-30.

Hernandez R, Makaya C et al. Midterm outcome of patients with asiynptomatic restenosis after coronary ballon angioplasty. *J.Am Coll Cardiol* 1991;17:58b-70b.

Herz I, Assali A, Adler Y, Solodky A, Shor N, Ben-Gal T, Sclarovsky S, Pardes A. Coronary stent deployment without predilatation: prevention of complications of venous graft angioplasty. *Angiology* 1998 ;49: 613-7.

Herz I, Assali A, Solodky A, Shor N, Pardes A, Ben-Gal T, Adler Y. Effectiveness of coronary stent deployment without predilatation. *Am J Cardiol* 1999 ; 84:89-91.

Herz I, Assali A, Solodky A, Simcha Brandes NS, Buto N, Teplizky I, Menkes H, Rechavia E, Hasdai D, Ben-Gal T, Adler Y. Coronary stenting without predilatation (SWOP): applicable technique in everyday practice. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000 ;49:384-8.

Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, Bass TA, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M- HEART Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991 ;18 :647-56.

Hirshfeld JW, Mac Donald R, Goldberg S, et al Patient related variables predictive of restenosis after PTCA: a report from the M-Heart Study . *Circulation* 1987;76:IV-214.

Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996 ;94 :1247-54.

Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wu H, Leon MB. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998 ;31:43-9.

Hoffmann R, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Intimal hyperplasia thickness at follow-up is independent of stent size: a serial intravascular ultrasound study. *Am J Cardiol* 1998 ;82 :1168-72.

Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53 :77C-81C.

Hosokawa H, Suzuki T Ueno K, Aizawa T, Fujita T, Tajkase S, Oda H. Clinical and angiographic follow-up of Adjunctive Balloon Angioplasty following coronary Atherectomy Study (ABACAS). *Circulation* 1996 ;94 : I-318.

Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992 ;69:11-25.

Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997 ;96 :1761-9.

Johnstone MT; Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88:2510-6.

Jones EL, Douglas JS, Gruentzig AR, Craver JM, King SB, Guyton RA, Hatcher CR. Percutaneous saphenous vein angioplasty to avoid reoperative bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1983 ;36 :389-95.

Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S, Chevalier B, Commeau P, Cribier A, Eiferman C, Grollier G, Guerin Y, Henry M, Lefevre T, Livarek B, Louvard Y, Marco J, Makowski S, Monassier JP, Pernes JM, Rioux P, Spaulding C, Zemour G. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation* 1996;94:1519-27.

Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, Reimers B, Di Mario C, Wong ND, Colombo A. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998 ;32 :1630-5.

Kastrati A, Shöming A, Elezi S, Shühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-36.

Keane D, de Jaegere P, Serruys PW. Structural design, clinical experience, and current indications of the coronary Wallstent. *Cardiol Clin* 1994 ;12 :689-97.

Kini A, Marmur JD, Dangas G, Choudhary S, Sharma SK. Angiographic patterns of in-stent restenosis and implications on subsequent revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000 ;49 :23-9.

Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818-25.

Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996 ;94:1818-25.

Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, Hong MK, Popma JJ, Leon MB. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366-9.

Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993; 88: 1310-1323.

Lambert M, Bonan R, Cote G, Crepeau J, de Guise P, Lesperance J, David PR, Waters DD. Multiple coronary angioplasty: A model to discriminate systemic and procedural factors related to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988 ;12 :310-344.

Lansky AJ, Mintz GS, Popma JJ. et al. Remodeling after directional coronary atherectomy (with and without adjunct percutaneous transluminal coronary angioplasty): a serial angiographic and intravascular ultrasound analysis from the Optimal Atherectomy Restenosis Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 329-337.

Lau KW, Ding ZP, Sim LL, Sigwart U. Clinical and angiographic outcome after angiographically-guided stent placement in small coronary vessels. *Am Heart J* 2000; 139: 830-9.

Le Breton H, Plow EF, Topol EJ. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996 ;28:1643-51.

Leimgruber PP, Roubin GS, Anderson HV, Bredlau CE, Whitworth HB, Douglas JS Jr, King SB 3rd, Greuntzig AR. Influence of intimal dissection on restenosis after successful coronary angioplasty. *Circulation* 1985 ;72 :530-5.

Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SB Jr, Gruentzig AR. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986 ;73:710-7.

Leon MB, Mintz GS, Keren G, Popma JJ, Bonner RF. Intravascular ultrasound-imaging in patients with coronary stents. In: Herrmann HC, Hirshfeld JW, eds. *Clinical Uses of the Palmaz-Shatz Stent*. Mount Kisco, NY: Futura, 1993: 153-168.

Levine S, Ewels CJ, Rosing DR, Kent KM. Coronary angioplasty: clinical and angiographic follow-up. *Am Cardiol* 1985 ;55 :673-6.

Lindner V, Fingerle J, Reidy MA. Mouse model of arterial injury. *Circ Res* 1993;73:792-6.

Litvack F, Grundfest WS, Papaioannou T, Mohr FW, Jakubowski AT, Forrester JS. Liu MW, Roubin GS, King SB 3rd. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989 ;79:1374-87.

Mainar Tello V, Gomez Recio M, Martinez Elbal L, Pan M. Registro nacional de la actividad de la sección de hemodinámica y cardiología intervencionista en los años 1990 y 1991. *Rev Esp Cardiol* 1992 ;45:622-6.

Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-25.

Marti V, Salas E, Aymat RM, Garcia J, Guiteras P, Romeo I, Kozak F, Auge JM. Influence of residual stenosis in determining restenosis after cutting balloon angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000 ;49:410-4.

Martínez Elbal L, Ruiz-Nodar JM, Zueco J, López-Minguez JR, Moreu J, Calvo I, Ramírez JA, Alonso M, Vázquez N, Lezaun R. Resultados finales de un ensayo clínico que compara el stent directo con el stent implantado tras predilatación: estudio DISCO. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54.

Masotti M, Serra A, Betriu A. Stent en lesiones coronarias de novo. Metaanálisis. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 :3-9.

Mata LA, Bosch X, David PR, Rapold HJ, Corcos T, Bourassa MG. Clinical and angiographic assessment 6 months after double vessel percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985 ; 6: 1239-44.

McFadden EP, Bauters C, Lablanche JM, Leroy F, Clarke JG, Henry M, Schandrin C, Davies GJ, Maseri A, Bertrand ME. Effect of ketanserin on proximal and distal coronary constrictor responses to intracoronary infusion of serotonin in patients with stable angina, patients with variant angina, and control patients. *Circulation* 1992;86:187-95.

Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999 ;100: 1872-8.

Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996 ;78:618-22.

Meyer J, Schmitz HJ, Kiesslich T, Erbel R, Krebs W, Schulz W, Bardos P, Minale C, Messmer BJ, Effert S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris :analysis of early and late results. *Am Heart J* 1983; 106: 973-80.

Mintz GS, Hoffmann R, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. In-stent restenosis: the Washington Hospital Center experience. *Am J Cardiol* 1998 81 (1): 7E-13E.

Mintz GS, Kovach JA, Javier SP, Pichard AD, Kent KM, Popma JJ, Salter LF, Leon MB. Mechanisms of lumen enlargement after excimer laser coronary angioplasty. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1995;92:3408-14.

Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol* 1996;78: 18-22

Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Salter LF, Chuang YC, Griffin J, Leon MB. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;;27:1678-87.

Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:35-43.

Moses JW, Lieberman SM, Knopf WD, Cates CU, Glascock T, Shaknovich A, Undermir C y Cohen N. Mechanism of Transluminal Extraction Catheter (TEC) Atherectomy In Degenerative Saphenous Vein Grafts (SVG): An Angioscopic Ovservational Study. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21: 442.

Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997 Jan;29(1):6-12.

Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schachinger V, Zeiher A; OPTICUS (OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis) Study Investigators. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001; 18;104: 1343-9.

Mudra H, Klauss V, Blasini R, Kroetz M, Rieber J, Regar E, Theisen K. Ultrasound guidance of Palmaz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter. *Circulation* 1994; 90:1252-61.

Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, Theisen K. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation* 1997; 95: 363-70.

Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, Clark DA, Fishman J, Murphy MC. Recurrence after coronary angioplasty. *Cath Cardiovasc Diagn* 1987; 13:77-86.

Myler RK, Topol EJ, Shaw RE, Stertz SH, Clark DA, Fishman J, Murphy MC. Multiple vessel coronary angioplasty: Classification results and patterns of restenosis in 494 consecutive patients. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1987; 13 : 1-15.

Nakamura S, Colombo A, Ganglione A, Almagor Y, Golberg SL, Maiello L, et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 1994; 89: 2026-34.

Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, Fischer C, DeMaria AN. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84:1087-99.

Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103: 604-16.

Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 616-23.

Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, Yokoi H, Kim K. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17: 433-9.

O'Neill W, Kramer BL, Sketch MH, meany TB, Pichard AD, Knopf WD, Grines CL, Humphrey DS y the US TEC Registry Investigators: Mechanical Extraction Atherectomy: Report of the US Transluminal Extraction Catheter Investigation. *Circulation* 1992, 86 (Suppl. I):779.

Oemrawsingh PV, Schali J, Srimahachota S, Jukema JW, Bruschke AV. Clinical and angiographic outcome of stent implantation without predilatation using the Jostent Flex stent. *J Invasive Cardiol* 2000; 12:187-93.

Okabe T, Asakura Y, Ishikawa S, Asakura K, Mitamura H, Ogawa S. Evaluation of scaffolding effect of five different types of stents by intravascular ultrasound analysis. *Am J Cardiol* 1999; 84: 981-986.

Ormiston JA, Webster MW, Ruygrok PN, Elliott JM, Simmonds MB, Meredith IT, Devlin GP, Stewart JT, Dixon SR, Price S, Ellis CJ, West TM. A randomized study of direct coronary stent delivery compared with stenting after predilatation: the NIR future trial. On behalf of the NIR Future Trial Investigators. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50: 377-81.

Painter JA, Mintz GS, Wong SC, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil. *Am J Cardiol* 1995; 75: 398-400.

Paranandi SN, Topol EJ. Contemporary clinical trials of restenosis. *J Invasive Cardiol* 1994; 6:109-24.

Pasterkamp G, Peters RJG, Kok WEM, Van Leeuwen TG, Borst C and the PICTURE investigators. Arterial remodeling after balloon angioplasty of the coronary artery. An intravascular ultrasound study. *Am Heart J* 1997; 134: 680-684.

Pentousis D, Guerin Y, Funck F, Zheng H, Toussaint M, Corcos T, Favereau X. Direct stent implantation without predilatation using the MultiLink stent. *Am J Cardiol* 1998 ;82:1437-40 .

Peters RJ, Kok WE, Di Mario C, Serruys PW, Bar FW, Pasterkamp G, Borst C, Kamp O, Bronzwaer JG, Visser CA, Piek JJ, Panday RN, Jaarsma W, Savalle L, Bom N. Prediction of restenosis after coronary balloon angioplasty. Results of PICTURE (Post-IntraCoronary Treatment Ultrasound Result Evaluation), a prospective multicenter intracoronary ultrasound imaging study. *Circulation* 1997; 95:2254-61.

Popma JJ, Leon MB, Mintz GS, Kent KM, Satler LF, Garrand TJ, Pichard AD. Results of coronary angioplasty using the transluminal extraction catheter. *Am J Cardiol* 1992; 15; 70: 1526-32.

Porter TR, Sears T, Xie F, Michels A, Mata J, Welsh D, Shurmur S. Intravascular ultrasound study of angiographically mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1858-65 .

Prati F, Di Mario C, Moussa I, Reimers B, Mallus MT, Parma A, Liyo E, Colombo A. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999; 99:1011-4.

Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound

atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 833-43.

Bresnahan JF, Holmes DR, Litvack F. Excimer laser coronary angioplasty: results in restenosis versus de novo coronary lesions. Excimer Laser Coronary Angioplasty Investigators. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992;25:195-9.

Resing BJ et al, Quantitative angiographic risk factors of luminal narrowing after coronary balloon angioplasty using balloon measurements to reflect stretch and elastic recoil at the dilatation site. *Am J. Cardiol* 1992 69:584-91.

Resing BJ, Hermans WR, Decker JW, De Feyter PJ, Tijssen JG, Serruys PW. Lumen narrowing after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty follow a near gaussian distribution: A quantitative angiographic study in 1445 successfully dilated lesions. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 939-945.

Resing BJ, Hermans WR, Straus BH, Serruys PW, Regional differences in elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty: A quantitative angiographic study. *J. Am Coll Cardiol* 1991; 17: 34B-38B.

Rogers C, Parikh S, Seifert P, Edelman EP. Endogenous cell seeding. Remnant endothelium after stenting enhances vascular repair. *Circulation* 1996; 94: 2909-14.

Rodriguez AE, Santaera O, Larribau M, Fernandez M, Sarmiento R, Perez Balino, Newell JB, Roubin GS, Palacios IF. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995; 91: 1397-402.

Ross R, Raines EW, Bower-Pope DF: The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986; 46:155-69.

Roubin GS, Douglas JS Jr, King SB 3rd, Lin SF, Hutchison N, Thomas RG, Gruentzig AR. Influence of balloon size on initial success, acute complications, and

restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A prospective randomized study. *Circulation* 1988; 78: 557 –65.

Rupprecht HJ, Brennecke R, Erbel R, et al: Early and long term outcome after PTCA in stable versus unstable angina. *J.Am Coll Cardiol* 1987; 9 :150 A.

Russo RL, Nicosia A, Teirstein PS, for the AVID Investigators. Angiography versus intravascular ultrasound-directed stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 :369A.

Ryan TJ. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1993; 88: 2987-3007.

Safian DR. Lesion specific approach to coronary intervention. *Interv Cardiol* 1995 8:143-80.

Isatoian EC, King SB. Intravascular stents, intimal proliferation and restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19: 877-9.

Schroeder S, Baumbach A, Haase KK, Oberhoff M, Marholdt H, Herdeg C, Athanasiadis A, Karsch KR. Reduction of restenosis by vessel size adapted percutaneous transluminal coronary angioplasty using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1999; 83: 875-9.

Schwartz RS, Edwards WD, Huber KC, Antoniades LC, Bailey KR, Camrud AR, Jorgenson MA, Holmes DR Jr. Coronary restenosis: prospects for solution and new perspectives from a porcine model. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:54-62.

Schwartz RS, Holmes DR Jr. Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal or cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1284-93.

Schwartz RS, Topol EJ, Serruys PW, Sangiorgi G, Holmes DR Jr. Artery size, neointima, and remodeling: time for some standards. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 2087-94.

Schwartz RS, Hiber K, Murphy J, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR. Restenosis and the proportional response to coronary artery injury: Results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 267-274.

Schwartz SM, Campbell GR, Campbell JM: Replication of smooth muscle cells in vascular disease. *Cir Res* 1986; 58: 427-44.

Serruys PW, Beatt KJ, van der Giessen WJ. Stenting of coronary arteries. Are we the sorcerer's apprentice? *Eur Heart J* 1989;10: 774-82.

Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.

Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988; 77(2): 361-71.

Shiran A, Weissman N, Leiboff B, Kent KM, Pichard A, Sattler L, Wu H, Leon MB, Mintz GS. Effect of preintervention Plaque Burden on subsequent intimal hyperplasia in stented coronary artery lesions. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1318-1321.

Silva JA, Ramee SR, White CJ, Collins T J, Jenkins JS, Nunez E, Zhang S, Jain SP. Primary stenting in acute myocardial infarction: influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome. *Am Heart J* 1999 138(3 Pt 1): 446-55.

Simonton CA, Leon MB, Baim DS, Hinohara T, Kent KM, Bersin RM, Wilson H, Mintz GS, Fitzgerald PJ, Yock PG, Popma JJ, Ho KKL, Cutlip DE, Senerchia C, Kuntz RE. Optimal directional coronary atherectomy: final result of the Optimal Directional Atherectomy Study (OARS). *Circulation* 1998; 97: 332-339.

Simpson JB, Robertson GC y Selmon MR: Percutaneous coronary atherectomy. *Circulation* 1988; 78(Suppl II): 82.

Soriano J, Alfonso F, Cequier A, Moris C. Registro de la actividad de la sección de hemodinámica y cardiología intervencionista del año 1997. *Rev Esp Cardiol* 1991; 51: 927-38.

Sowers JR; Epstein M. Diabetes mellitus and hypertension: an update. *Hypertension* 1995; 26:896-979.

Spears JR, Reyes VP, Wynne J, Fromm BS, Sinofsky EL, Andrus S, Sinclair IN, Hopkins BE, Schwartz L, Aldridge HE, y cols. Percutaneous coronary laser balloon angioplasty: initial results of a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1990;16: 293-303.

Stammen F, De Scheerder I, Glazier JJ, Van Lierde J, Vrolix M, Willems JL, De Geest H, Piessens J. Immediate and follow-up results of the conservative coronary angioplasty strategy for unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 69:1533-7.

Stertzer SH, Rosenblum J, Shaw RE y cols: Coronary rotacional ablation: initial experience in 302 procedures. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21:287-295.

Stone GW, Hodgson JM, St Goar FG, Frey A, Mudra H, Sheehan H, Linnemeier TJ. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial. Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. *Circulation* 1997; 95: 2044-52.

Tenaglia AN, Buller CE, Kisslo KB, Phillips HR, Stack RS, Davidson CJ. Intracoronary ultrasound predictors of adverse outcomes after coronary artery interventions. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1385-90

Tenaglia An. Predicting the risk of abrupt vessel closure after angioplasty in an individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1004-11.

Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 383-91.

The GUIDE Trial Investigators. IVUS-determined predictors of restenosis in PTCA and DCA: final report from the GUIDE trial , phase II. *JACC* 1996; 29: 156A.

The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329: 1615-22.

The GUIDE Trial investigators. IVUS-determined predictors of restenosis in PTCA and DCA: an interim report from the GUIDE trail, phase II. *Circulation* 1994; 90: 4:123.

Thomas WJ, Laird JR, Bailey L, Hoopes TG, Hillhouse R, Scott D, Jones R, Virmani R, Carter AJ. Experimental results with the Multi-Link stent in a porcine model. *J Invasive Cardiol* 1997; 9: 453-460.

Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 612.

Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tchong JE, Worley S, Ivanhoe R, George BS, Fintel D, Weston M, et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994; 343: 881-6.

Ueda M, Becker AE, Tsukada T, Numano F, Fujimoto T. Fibrocellular tissue response after percutaneous transluminal coronary angioplasty. An immunocytochemical analysis of the cellular composition. *Circulation* 1991; 83:1327-32.

Unterberg C, Sandrock D, Nebendhal K, Buchwald AB. Reduced acute thrombus formation results in decreased neointimal proliferation after coronary angioplasty. *JACC* 1995; 26: 1747-54.

Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.

Van Belle E, Bauters C, Hubert E ,et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96:1454-60.

Veselka J, Mates M, Tesar DB, Aschermann M, Urbanova T, Honek T. Direct stenting without predilatation: a new approach to coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 503-7.

Violaris AG, Melkert R, Herrman JP, Serruys PW. Role of angiographically identifiable thrombus on long-term luminal renarrowing after coronary angioplasty: a quantitative angiographic analysis. *Circulation* 1996; 93: 889-97.

Weintraub ES, Kosinski AS, Brown CL, King SB. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 6-14

Werner GS, Gastmann O, Ferrari M, Scholz KH, Schünemann S, Figulla HR. Determinants of stent restenosis in chronic coronary occlusions assessed by intracoronary ultrasound. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1164-1169.

Wilson SH, Berger PB, Mathew V, Bell MR, Garratt KN, Rihal CS, Bresnahan JF, Grill DE, Melby S, Holmes DR Jr. Immediate and late outcomes after direct stent implantation without balloon predilation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 937-43.

Yock PG, Linker DT, Angelsen BA. Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:296-304.

Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntke JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.