

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**“HALLAZGOS DE ECOGRAFÍA
INTRACORONARIA EN UN
SEGUIMIENTO DE 6 MESES TRAS
TRATAMIENTO CON STENTS
LIBERADORES DE RAPAMICINA,
EN LESIONES CON ALTO RIESGO
DE REESTENOSIS”**

**ISABEL UREÑA MONTILLA
CÓRDOBA 2005**

Dr. D. JOSÉ SUÁREZ DE LEZO CRUZ-CONDE,
Profesor Titular de Patología y Clínica Médica de la
Universidad de Córdoba y Jefe de Sección de Hemodinámica
y Cardiología Intervencionista del Servicio de Cardiología
del Hospital Reina Sofía de Córdoba.

HACE CONSTAR:

Que el trabajo titulado “Hallazgos de ecografía intracoronaria en un seguimiento de 6 meses tras tratamiento con stents liberadores de rapamicina en lesiones con alto riesgo de reestenosis”, ha sido realizado por Dña. Isabel Ureña Montilla bajo mi dirección, en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. A mi juicio, reúne las condiciones exigibles para optar al grado de doctor, ante el tribunal correspondiente.

Córdoba, a 14 Diciembre del 2004

Fdo. Prof. Dr. José Suárez de Lezo Cruz-Conde

MI AGRADECIMIENTO:

Al Dr. José Suárez de Lezo, por la dirección de esta tesis. Su dedicación al trabajo y al paciente, su ansia de superación y perfección constantes suponen un ejemplo para todos los que trabajamos junto a él. Su extraordinaria actividad investigadora ha hecho posible la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Miguel Romero, por su importante contribución en el desarrollo y realización de este trabajo. Gracias por brindarme su ayuda y dedicarme su tiempo, por compartir conmigo sus grandes conocimientos. Parte de su creatividad queda reflejada en esta tesis.

Al Dr. Manuel Pan, por su implicación en este trabajo. Su don de hacer fácil lo más difícil, su carácter envidiable, y su insaciable labor investigadora hacen de él una persona admirable.

Al Dr. José Segura por sus sabios consejos, le agradezco que despertara mi motivación para la realización de este trabajo.

A los Dres. Pavlovic y Ojeda, por prestarme su ayuda siempre que los he necesitado. Desde el inicio de mi formación como residente, siempre han sido un apoyo constante.

A todo el personal de Laboratorio de Hemodinámica, su trabajo diario y su extraordinaria preparación hacen posible la elaboración de trabajos como este.

A todos los adjuntos del Servicio de Cardiología del Hospital Reina Sofía (Dres López Granados, Arizón, Mesa, Anguita....) de los que tanto he aprendido tanto personal como profesionalmente.

A Marcos, Juanele, Mónica, Carmen, Juan, Jaime, Javi, Fátima, Curro, Ana y Carmen, con los que he compartido tantas cosas durante la residencia, por su apoyo, compañerismo y amistad, que espero que perduren a través del tiempo.

A mis padres, por su apoyo incondicional y su entrega sin límites. Sois mi ejemplo a seguir y mi mayor orgullo.

A mis hermanos, Javi y Mercedes, por compartir siempre todas mis alegrías y mis preocupaciones, gracias por estar siempre ahí.

A Paco, mi mayor fuente de energía, mi constante motivación. No dejo de aprender cada día a tu lado.

A mi familia
A Paco

ÍNDICE

	Pag.
<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	5
1.1. Limitaciones angiográficas.	7
1.2. Ultrasonidos intracoronarios: Conocimientos actuales.	9
1.2.1. Validación de los ultrasonidos intracoronarios in vitro.	10
1.2.2. Anatomía coronaria normal.	13
1.2.3. Caracterización de tejidos.	14
1.2.4. Aterosclerosis coronaria.	15
1.3. Aplicaciones clínicas en el diagnóstico.	18
1.3.1. Mediciones intraluminales cuantitativas.	18
1.3.2. Cuantificación de la aterosclerosis.	19
1.3.3. Distribución del ateroma.	20
1.3.4. Enfermedad no reconocida en la angiografía.	20
1.3.5. Lesiones de gravedad incierta.	22
1.3.6. Enfermedad del aloinjerto cardiaco.	23
1.4. Aplicaciones clínicas en los procesos intervencionistas.	24
1.4.1. Imágenes previas a la intervención.	24
1.4.2. Toma de imágenes durante las intervenciones.	25
1.4.2.1. Angioplastia con balón.	25
1.4.2.2. Aterectomía direccional.	28
1.4.2.3. Ablación rotacional.	29
1.4.2.4. Stent.	30
1.5. Aplicaciones clínicas al seguimiento: evolución de la placa tratada. .	32

1.5.1. Reestenosis.	32
1.5.2. Éxito tardío.	33
1.6. Proceso de reestenosis.	36
1.7. Stents recubierto por drogas inmunesupresoras.	42
1.7.1. Rapamicina.	42
1.7.2. Publicaciones iniciales.	44
1.7.2.1. Registro de Sao-Paulo.	44
1.7.2.2. Registro de Rotterdam.	45
1.7.2.3. Estudio RAVEL.	45
<u>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.</u>	47
<u>3. MATERIAL Y MÉTODOS.</u>	50
3.1. Criterios de selección.	51
3.2. Preparación de los pacientes.	52
3.3. Estudio hemodinámico y angiográfico.	52
3.4. Cateterismo cardiaco terapéutico.	53
3.5. Análisis angiográfico.	55
3.6. Éxito primario y complicaciones.	56
3.7. Estudio ultrasónico.	56

3.8. Seguimiento.	59
3.9. Análisis estadístico.	60
<u>4. RESULTADOS</u>	61
4.1. Características basales.	62
4.2. Características del procedimiento.	63
4.3. Resultados inmediatos.	71
4.3.1. Resultados angiográficos inmediatos.	71
4.3.2. Éxito primario y complicaciones hospitalarias.	71
4.4. Resultados al seguimiento.	73
4.4.1. Eventos mayores al seguimiento.	73
4.4.2. Resultados angiográficos al seguimiento.	75
4.4.3. Resultados ultrasónicos al seguimiento.	78
4.4.3.1. Hallazgos cuantitativos.	78
4.4.3.2. Hallazgos cualitativos.	83
4.5. Reestenosis.	85
4.5.1. Patrones reestenosis angiográfica.	87
4.4.2. Patrones de reestenosis ultrasónica.	87
<u>5. DISCUSIÓN</u>	89
5.1. Selección de pacientes.	92
5.2. Valoración de los principales estudios.	93

5.3. Seguridad	96
5.3.1. Trombosis subaguda y tardía.	96
5.3.1.1. Tratamiento antiagregante.	98
5.3.2. Aposición inadecuada.	10
5.3.3. Formaciones aneurismáticas.	101
5.3.4. Reestenosis de bordes.	101
5.4. Reestenosis.	104
5.4.1. Patrones de reestenosis angiográfica.	104
5.4.2. Patrones de reestenosis ultrasónica.	105
5.5. Seguimiento clínico.	106
5.6. Problema del paciente diabético.	108
5.7. Cuestiones por resolver.	111
5.8. Perspectivas futuras.	111
5.9. Limitaciones del estudio.	112
<u>6. CONCLUSIONES.</u>	114
<u>7. BIBLIOGRAFÍA.</u>	117
ANEXO.	142

1. INTRODUCCIÓN

Tras cualquier procedimiento percutáneo de revascularización se inicia un proceso de reparación de la pared debida a la agresión asociada al propio procedimiento. Esta reparación obedece a las propiedades conocidas de cicatrización de las heridas, con sus fases de inflamación, granulación y desarrollo de una matriz extracelular⁽¹⁾, junto a un proceso de remodelado del segmento arterial tratado⁽²⁾. Ambos mecanismos actúan en mayor o menor grado según la técnica empleada y el resultado obtenido. Si la reparación es adecuada, la revascularización obtenida resulta persistente a largo plazo. Pero si la cicatrización resulta exagerada, se producirá en el curso de los 2-6 meses un reestrechamiento de la luz o reestenosis que suele conllevar una recurrencia clínica. A pesar de los importantes avances del intervencionismo coronario percutáneo, la incidencia de reestenosis tras cualquier técnica de revascularización percutánea sigue siendo significativa. El estudio ultrasónico de estos segmentos tratados, proporciona una información de valor incalculable para comprender el proceso de reparación de la pared arterial tras el tratamiento.

Actualmente, con la llegada de los nuevos stents recubiertos por drogas inmunosupresoras como la rapamicina y la reciente publicación de los resultados del estudio RAVEL, se abre un nuevo horizonte en el campo de la cardiología intervencionista. En este contexto, la ecografía intracoronaria se erige como la herramienta más útil que ayude a explicar la compleja fisiopatología de la regeneración de la luz vascular, ante la agresión que supone cualquier tratamiento intracoronario percutáneo.

1.1 LIMITACIONES ANGIOGRÁFICAS

Los avances en la tecnología intervencionista coronaria han intensificado la necesidad de mejorar la calidad de la imagen vascular. La angiografía de contraste convencional permite estudiar la localización de la placa, las irregularidades en su contorno y en la topografía del vaso. Sin embargo, presenta limitaciones importantes, sobre todo en la valoración de la pared del vaso. Así, no visualiza ni permite la caracterización del tejido por debajo de la superficie intimal. Esto resulta particularmente problemático en el vaso con enfermedad aterosclerótica difusa y uniforme, en cuyo caso, el vaso puede parecer angiográficamente normal. La angiografía de contraste está limitada a un sólo plano por cada inyección; así, la información sobre la naturaleza circunferencial de la interfase pared-luz del vaso, no puede ser evaluada directamente. No obstante, es posible visualizar el vaso desde diferentes ángulos y proyecciones, pero siempre a expensas de inyecciones adicionales de contraste. Como consecuencia de la visualización uniplanar, la medición directa del área transversal de la luz no es posible. Las limitaciones de los métodos radiográficos en el estudio de la enfermedad coronaria suponen un importante estímulo para el desarrollo de las técnicas de imagen intraluminal. Varios estudios clínicos^(3,4) documentaron una importante variabilidad intra e interobservador en la interpretación de los angiogramas coronarios. Los estudios necrópsicos han descrito una discrepancia significativa entre la extensión angiográfica de la enfermedad y hallazgos histológicos subsiguientes⁽⁵⁻¹⁰⁾. Se ha demostrado disociación entre la aparente severidad de la estenosis angiográfica por métodos geométricos y las consecuencias fisiopatológicas de lesiones coronarias estudiadas por mediciones de reserva de flujo⁽¹¹⁾.

El exámen de los cortes transversales histológicos, obtenidos de las coronarias ateróscleróticas, a menudo muestra una luz compleja y

excéntrica. La cineangiografía describe esta anatomía vascular compleja como una silueta plana de la luz del vaso rellena de contraste. Así mismo, una sólo proyección puede no ser representativa de la extensión de la enfermedad. Teóricamente, dos angiogramas ortogonales deberían definir adecuadamente todas las lesiones; pero hay condiciones donde la inspección ortogonal de la coronaria resulta imposible; por ejemplo, las bifurcaciones y segmentos extremadamente tortuosos. Incluso cuando la vista ortogonal resulta posible, la angiografía biplano resulta precisa sólo en las formas luminarias simples. Algunos estudios post-mortem han demostrado que algunas lesiones coronarias son tan complejas, que ninguna combinación de inspecciones angiográficas es capaz de demostrar la exacta extensión de la estrechez.

Una limitación adicional angiográfica surge de la práctica diaria de describir la severidad de las lesiones utilizando cálculos de porcentaje de la reducción de la luz arterial. De nuevo, los estudios necrópsicos demuestran que la enfermedad coronaria es usualmente difusa y que las coronarias enfermas no contienen segmentos verdaderamente normales a partir de los cuales se pueda calcular exactamente el porcentaje de estenosis^(5,7,9,10) y diámetro mínimo luminal, siempre infravaloran la severidad de la lesión. Otra variable que confunde es el fenómeno llamado “reconstrucción coronaria”, definido como dilatación compensatoria en lugar de intrusión aterosclerótica^(12,13). Así, no podemos estar seguros si un segmento es verdaderamente normal o afectado de forma difusa o incluso ectásico. Esta inseguridad socava la realidad de las mediciones del porcentaje de estenosis.

1.2. ULTRASONIDOS INTRACORONARIOS: CONOCIMIENTOS ACTUALES

La exploración de las arterias coronarias mediante ultrasonidos intracoronarios ofrece algunas soluciones para muchas limitaciones de la angiografía de contraste convencional. Los ultrasonidos intracoronarios tienen varias propiedades únicas, que teóricamente son de gran valor en la detección y cuantificación de la enfermedad coronaria. Su perspectiva transversal permite visualizar toda la circunferencia de la pared arterial desde un singular aspecto tomográfico. Las mediciones del área luminal no dependen de la proyección radiográfica y se pueden determinar mediante planimetría directa desde la imagen ultrasónica. También, se pueden visualizar segmentos notoriamente difíciles de analizar por angiografía, como las bifurcaciones, segmentos arteriales solapados o segmentos tortuosos. La habilidad de los ultrasonidos para caracterizar la estructura de la pared arterial permite valorar de forma cuantitativa la anatomía intramural. Su apariencia transversal permite medir de forma precisa el grosor y la ecogenicidad de las capas arteriales, determinar el área de la placa y dar información sobre la composición y subtipo de la placa. Los estudios morfológicos de la pared pueden detectar enfermedad difusa en los segmentos caracterizados como “normales” por exploración angiográfica. Las mediciones directas de la placa aterosclerótica deberían representar el método más preciso hoy día, en la cuantificación de la regresión y progresión de la aterosclerosis. Los intentos de visualizar las coronarias mediante ecocardiografía transtorácica o transesofágica han sido poco fructíferos, en parte porque las frecuencias ultrasónicas necesarias para atravesar la pared torácica son demasiado pequeñas para permitir una imágenes de alta resolución. El posicionamiento intraoperatorio de unos transductores epicárdicos de alta frecuencia ha generado una imágenes excelentes, y ha proporcionado importantes conocimientos en torno al

proceso aterosclerótico, pero, lógicamente, resulta impracticable para una utilización clínica rutinaria⁽¹⁴⁾. Poniendo el transductor en la punta del catéter angiográfico, los ultrasonidos intravasculares han ofrecido mayores ventajas en la visualización coronaria de alta resolución. De esta forma, el transductor se sitúa en la más próxima vecindad de la pared arterial; los diseños intravasculares pueden emplear frecuencias altas (10-50 MHz) que dan una excelente resolución teórica (<100 μ axial y <250 μ lateral). También, los ultrasonidos intracoronarios nos dan la oportunidad de evaluar cualitativa y cuantitativamente los resultados inmediatos de los procedimientos percutáneos terapéuticos *in vivo*. Así, nos pueden aclarar los mecanismos que incrementan la luz del vaso en los procedimientos de dilatación con catéter balón, guiar y valorar la implantación de stents y estudiar su utilidad para predecir una mayor incidencia de reestenosis en aquellos pacientes con aceptable resultado angiográfico pero con evidencia ecográfica de placa residual no suficientemente resecada mediante los procedimientos de aterectomía dirigida o rotacional.

1.2.1. Validación de los ultrasonidos intracoronarios *in vitro*

Las imágenes ultrasónicas de los vasos muestran típicamente una apariencia en capas circundantes al catéter ultrasónico. La existencia de capas diferentes, es consecuencia de la diferente reflectividad acústica de distintos tejidos. Los tejidos densos, superreflectivos, están representados por ecos brillantes, mientras que los tejidos laxos producen señales hipoecóicas. Mientras que las propiedades acústicas de cada tejido son críticas en la determinación de la ecogenicidad de cada señal producida, parece que la “discrepancia acústica” (cambio en la sonoreflectividad entre estructuras contiguas) es el factor más importante en la definición de los límites entre distintas estructuras⁽¹⁵⁾. De esta forma, incluso las pequeñas

diferencias de ecogenicidad en el tejido pueden permitir la delineación del borde.

Los ultrasonidos intracoronarios permiten una visión de la pared y de la luz arterial de alta resolución; por su ubicación intraluminal y su habilidad de penetrar tejidos, nos proporcionan informaciones previamente no asequibles por las exploraciones in vivo. Los estudios experimentales y clínicos actuales indican que las imágenes obtenidas con los ultrasonidos se correlacionan con los exámenes histológicos, tanto de forma cualitativa como cuantitativa. Numerosos estudios de comparación in vitro han establecido las relaciones entre los ecos y las estructuras analizadas histológicamente⁽¹⁵⁻²²⁾. Cada capa de la pared arterial se reconoce por apariencia ultrasónica típica: en las arterias musculares normales, la capa íntima produce una señal ecogénica, la capa media ecolúcida y la capa adventicia ecogénica. Siegel et al.⁽²³⁾ han confirmado la correlación anatómica del patrón en 3 capas, pelando las capas del vaso secuencialmente mediante técnicas de microdissección. Las imágenes ultrasónicas se obtuvieron en cada fase de la disección, y a pesar de que los vasos estuvieron fijados en formalina, los resultados confirmaron las asignaciones previas de las 3 capas: íntima, media y adventicia. Los elementos patológicos o anómalos también muestran apariencia ultrasónica característica: el calcio, por ejemplo, produce unos reflejos hiperecoicos con ensombreamiento acústico de la señal ultrasónica subyacente. Además de la similitud cualitativa entre los ultrasonidos intracoronarios y la histología, las mediciones cuantitativas del grosor arterial muestran una correlación excelente; Mallery et al.⁽²⁴⁾ encontraron unos coeficientes de correlación de 0.85 para el grosor total de la pared y de 0.83 para el grosor de la media; Potkin et al.⁽¹⁷⁾ encontraron una correlación similar ($r=0.92$), para el grosor de la pared, incluyendo la placa y la media. Sin embargo, todavía persiste cierta controversia en aceptar la exactitud de los

ultrasonidos en la determinación del grosor de la íntima. Varios investigadores han observado que el grosor de la capa íntima determinado ultrasónicamente es mayor que la capa íntima medida histológicamente^(25,26). Se supone que la causa de ello es la extensión radial de las refracciones ultrasónicas; es decir, la señal creada por la interfase sangre-íntima es suficientemente ecogénica en comparación con la media subyacente ecolúcida. Además, la lámina elástica interna y el tejido subintimal contribuyen también en la reflectancia ecogénica de la capa más interna.

Las arterias elásticas normales, en contraste con las musculares, no muestran un límite claro entre la íntima y la media^(16,19,27,28). La pared arterial es homogénea y el patrón en 3 capas no existe. Esto se debe a la presencia de tejido elástico y fibroso en la capa media de estas arterias, que resultan muy sonorefectivos. La ausencia de estos tejidos en la capa media de las arterias musculares, es el responsable de aspecto ecolúcido y de la apariencia en 3 capas que tanto favorecen la exploración.

Nishimura et al.⁽¹⁹⁾ observaron *in vitro* que también las arterias musculares pueden no presentar patrón en 3 capas si la íntima es verdaderamente normal (compuesta sólo por algunas filas celulares). Este hallazgo se confirmó *in vivo* por Yeung et al.⁽²⁹⁾. Originalmente este fenómeno se explicaba con la relativa falta de resolución de los dispositivos que utilizaban frecuencias de 20 MHz. Fitzgerald et al.⁽¹⁵⁾, confirmaron la ausencia de señales procedentes de la íntima de los vasos normales desde el punto de vista histológico, incluso utilizando los instrumentos de más alta resolución (30 MHz). Las coronarias explantadas de los pacientes jóvenes (edad media de 27 años) tenían una apariencia homogénea no estratificada; por el contrario, las arterias de los pacientes mayores (edad media de 42 años) mostraron un patrón típico en 3 capas. El análisis histológico ha

mostrado que la generación de una sonorreflexión suficiente para que sea aparente en la exploración ultrasónica, necesita un grosor intimal de 178μ o más; en los pacientes jóvenes, con coronarias normales, el grosor intimal es inferior a 178μ y ésta resulta ecográficamente silente. La implicación de este hallazgo es que el engrosamiento intimal avanza conforme avanza la edad. Las descripciones previas⁽¹⁷⁾ de la apariencia en 3 capas como hallazgo normal, se basaron en estudios de vasos “relativamente normales”, de los pacientes que tenían estenosis coronaria en algún otro nivel de árbol coronario, de los cuales varios segmentos llamados “normales” tenían engrosamiento intimal evidente. Otro factor que puede influir en el incremento de la ecogenicidad de la íntima con el avance de la edad, podía ser consecuente con la pérdida gradual de la elasticidad de los vasos.

1.2.2. Anatomía coronaria normal

Comparando las imágenes obtenidos *in vitro* por los ultrasonidos con cortes transversales histológicos de los mismos vasos, se avanzó mucho en la comprensión de la anatomía ultrasónica^(16,17,19). Sin embargo, existen diferencias importantes en la anatomía ultrasónica visualizada *in vivo* e *in vitro*. Como las piezas necrópsicas no están distendidas por la presión fisiológica, el retroceso elástico reduce la luz y el área transversal hasta un 33% del tamaño arterial *in vivo*. Los tejidos de la pared arterial encogen *in vitro*, como resultado de un arrugamiento de las estructuras intramurales, lo que altera las propiedades acústicas del tejido⁽³⁰⁾. Las alteraciones en la apariencia ultrasónica en los vasos post-mortem, puede afectar de forma muy importante la interpretación de la imágenes⁽³⁰⁾. Distendida por la presión fisiológica *in vivo*, la capa íntima es frecuentemente de mínima reflectancia acústica, especialmente en los segmentos arteriales normales. Post-mortem, esta capa acústica se exagera, por el encogimiento de sus estructuras, lo que le da un aspecto más ecogénico. La apariencia de la capa *in vitro* es

predominantemente ecolúcida, y los ultrasonidos muestran una clara diferencia entre la íntima, media y adventicia. *In vivo*, estas características anatómicas no son tan claras, y la capa ecolúcida está reducida en su grosor.

Varios investigadores^(31,32), han estudiado *in vivo* la morfología de las coronarias normales. La edad media \pm desviación típica de las estructuras arteriales obtenidas en sujetos normales, se utilizó en la clasificación de las anomalías de los pacientes con enfermedad coronaria aterósclerótica⁽³¹⁾. En muchos sujetos normales, se observó una reflectancia lineal discreta entre la luz arterial y la íntima. Sin embargo, otros sujetos normales a veces muestran una íntima que refleja pobremente los ultrasonidos, el fenómeno *drop-out*, que lleva a la desaparición de las señales ultrasónicas. Así, el patrón en 3 capas característico está ausente en un 30-50% de las coronarias normales^(31,32).

La mayoría de los investigadores^(31,33) consideran que el grosor ultrasónico normal de la capa íntima es menor de 0.3mm. Estos valores son más grandes que el grosor histológico de la íntima y reflejan la resolución intrínseca axial del dispositivo ultrasónico, y no precisos límites anatómicos. La capa ecolúcida subintimal se hace evidente en los segmentos coronarios normales (50-70%), con un grosor máximo menor de 0.20 mm. Esta zona corresponde a la capa media, aunque se han descrito diferencias en anatomía ultrasónica entre arterias musculares (patrón 3 capas) y elásticas (sólo una capa).

1.2.3. Caracterización de tejidos

Varios estudios^(16,17,19,24) intentaron determinar la composición de la placa mediante ultrasonidos intracoronarios. Las placas fibróticas presentan ecos homogéneos y brillantes. Los depósitos de calcio claramente generan

señales ecogénicas intensas, que crean una sombra acústica que oscurece las estructuras subyacentes. Por el contrario, las placas jóvenes con mayor contenido lipídico y fibrinohemático muestran una apariencia ecolúcida. En algunos estudios se ha especulado con la posibilidad de identificar ultrasónicamente el trombo⁽³⁴⁾, aunque tal posibilidad puede depender de la edad del mismo⁽³⁵⁾. Algunos investigadores han sugerido que el trombo se puede distinguir de la placa de baja densidad⁽³⁶⁾; sin embargo, otros⁽²²⁾ no encuentran características fidedignas que las diferencian. La detección del trombo y de las placas inestables, parece ser un campo en el cual la angioscopia puede superar a ambos, ultrasonidos intracoronarios y angiografía^(37,38).

1.2.4. Aterosclerosis coronaria

Varias son las características ultrasónicas presentes en los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica. El grosor de la capa íntima o media está aumentado en muchos pacientes, aunque las imágenes obtenidas varían en relación con el tipo de dispositivo ultrasónico utilizado. Las sondas de diseño mecánico visualizan las placas como estructuras intramurales con ecogenicidad y estrechamiento luminal variable, con una fina capa ecolúcida subintimal que corresponde a una media normal^(16,17,19). Esta interpretación puede ser una simplificación, porque los estudios patológicos demuestran que la capa media está atenuada o completamente ausente en segmentos arteriales ateroscleróticos^(39,41). El grosor de la capa media puede ser el resultado de la sombra acústica y otras variables que producen confusión. Los investigadores que utilizan el diseño electrónico describen unas imágenes bien diferentes^(31,40,42). En los segmentos afectados se observa un aumento variable de la capa íntima, a veces con una banda ecolúcida subintimal engrosada que representa una placa aterosclerótica con baja reflectancia ultrasónica. Estas diferencias entre dos sistemas, han

enlentecido el establecimiento de una clasificación ultrasónica de aceptación universal. De todas formas, los ultrasonidos nos ofrecen simplemente imágenes basadas en la refringencia acústica del tejido. La determinación de la composición del tejido por las características ultrasónicas (ecogenicidad y textura) es un método aún muy impreciso. Sea cual sea el diseño del dispositivo, los vasos ateroscleróticos frecuentemente presentan ambos, un grosor y una ecogenicidad intimal aumentada. Estas placas ecogénicas son producto de un proceso de fibrosis intimal. En los ejemplos extremos, lesiones intensamente fibrosadas o calcificadas reducen la transmisión de las señales ultrasónicas de alta frecuencia (y baja energía), oscureciendo las estructuras de la pared arterial por debajo de la placa. Cuando son extensas, estas placas pueden dificultar seriamente la medición del área del ateroma, por ocupar el grosor de la pared arterial. Los ultrasonidos intracoronarios frecuentemente detectan placas ecolúcidas que estrechan la luz en los segmentos con estenosis. En muchos pacientes, ambos patrones, engrosamiento de la capa íntima y amplias capas ecolúcidas, coexisten en un mismo nivel u otro diferente. En algunos casos, la capa ecolúcida es gruesa y simétrica, dando una imagen característica de 3 capas. En la mayoría de las arterias, la adventicia aparece como una tercera capa de la pared arterial que varía considerablemente en la apariencia. Su borde exterior no se puede determinar por la aposición de tejido periadventicial, salvo en las exploraciones de injertos quirúrgicos. Como esta capa representa los tejidos que encajan el vaso, resulta difícil o imposible determinar el grosor total de la pared.

En la mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria, los ultrasonidos intracoronarios demuestran anomalías ateroscleróticas en los segmentos estudiados que no presentan lesiones en la angiografía^(31,32,43). En presencia de cualquier irregularidad luminal angiográfica, los ultrasonidos intracoronarios frecuentemente demuestran enfermedad coronaria en todos

los segmentos examinados. En un estudio de pacientes con enfermedad coronaria⁽⁴³⁾, se detectaron anomalías en más del 75% de los segmentos considerados como angiográficamente sanos. Davidson et al.⁽⁴⁴⁾ observaron que un porcentaje de los pacientes con presencia de placa por ultrasonidos, no la mostraban angiográficamente. StGoar et al.⁽⁴⁵⁾ demostraron que todos los pacientes sometidos a trasplante cardiaco y estudiados ultrasónicamente al año tienen engrosamiento intimal. A pesar de esto, los angiogramas correspondientes fueron normales en 42 de 60 estudiados; en 21 de estos 42, el engrosamiento intimal fue moderado o severo. Los estudios correlativos angiográfico-histológicos^(46,47) mostraron que los engrosamientos intimales difusos y uniformes no se detectan angiográficamente. Curiosamente, de los 20 pacientes estudiados por StGoar dentro del mes tras el trasplante, la íntima fue visualizada sólo en 7 (35%); este hallazgo sugiere que el grosor de la capa íntima de estos vasos fue inferior a 178 μ , por debajo de la resolución de los ultrasonidos actuales. Estos hallazgos confirman que la enfermedad coronaria frecuentemente es más difusa de lo que aparece angiográficamente. En algunos casos, es evidente que la preservación de la luz arterial angiográfica es la consecuencia del remodelado compensatorio de la pared arterial. El fenómeno de remodelado, descrito por Glagov⁽¹²⁾, está bien ilustrado con ultrasonidos^(13,48). En las áreas de acumulación de placas blandas, existe una expansión significativa de la pared del vaso producida por un alto contenido aterosclerótico de la placa. Este fenómeno es de importancia clínica considerable en el contexto de los dispositivos elegidos para extraer o reseca la placa: el área de la luz potencialmente alcanzable con el tratamiento puede ser más grande que el área del segmento de referencia.

En la visualización ultrasónica durante los procedimientos intervencionistas, el hallazgo de la placa angiográficamente “silente” es un fenómeno bastante frecuente. Los sitios considerados angiográficamente

normales, adyacentes a las lesiones y típicamente identificados como segmentos normales de referencia, son casi siempre enfermos en la exploración ultrasónica.

Diversos estudios recientes^(42,49) muestran la capacidad de los ultrasonidos en caracterizar el contenido y, por tanto, el grado de evolución de la placa. Por todo ello existe, como otros han calificado⁽⁵⁰⁾, la oportunidad de efectuar en cada paciente un estudio anatomopatológico *in vivo* en cada situación de estudio.

1.3. APLICACIONES CLÍNICAS EN EL DIAGNÓSTICO

1.3.1. Mediciones intraluminales cuantitativas

Son un gran número de decisiones terapéuticas las que se basan en la cuantificación de las dimensiones de la luz coronaria. Es por ello que la cuantificación de las dimensiones vasculares representa una importante aplicación clínica de la ecografía intravascular tanto en la práctica diagnóstica como intervencionista. Diversos estudios han comparado las mediciones de la luz mediante ecografía intravascular y angiografía cuantitativa^(31,33). En el caso de vasos sin lesiones ateroscleróticas, la mayoría de los estudios documentaron estrecha correlación entre las dimensiones angiográficas y ultrasónicas, aunque algunos sugieren unas mediciones ligeramente mayores en la ecografía⁽³¹⁾. Sin embargo, la mayoría de los investigadores describe sólo una correlación moderada entre las dimensiones ecográficas y angiográficas en los pacientes con arterias ateroscleróticas, encontrándose las mayorías de las disparidades en segmentos del vaso cuya forma de la luz no es circular^(31,51,52). Esta menor correlación se explica, probablemente, por el perfil transversal irregular y

no circular de los vasos enfermos, que en consecuencia, no se pueden medir adecuadamente utilizando la angiografía⁽⁵²⁾.

1.3.2. Cuantificación de la aterosclerosis

El análisis de las imágenes obtenidas con la ecografía ultracoronaria permite la medición cuantitativa de la extensión y gravedad de la aterosclerosis coronaria⁽⁵³⁾. Sin embargo, las propiedades inherentes de la ecografía requieren la utilización de puntos anatómicos de referencia distintos de los utilizados en la histología clásica. En todas las imágenes ultrasónicas, el reflejo en el borde inicial de cualquier superficie se localiza precisamente en el límite donde la impedancia acústica cambia bruscamente. No obstante, la posición del borde final de cualquier estructura anatómica se determina por múltiples factores no anatómicos, entre los que se incluyen las propiedades del haz ecográfico, en particular su longitud de onda (frecuencia). Por tanto, las mediciones del borde inicial describen con precisión la localización del límite, aunque las mediciones del borde final no son fidedignas. Tal y como se ha comentado, las deflexiones fuertes de la señal se producen habitualmente en dos localizaciones, el borde inicial de la íntima y el borde existente entre la media y la membrana elástica externa. La posición del borde final de la íntima no se localiza exactamente en las imágenes de la ecografía intravascular. Por tanto, las mediciones cuantitativas deben calcular el área transversal del ateroma sustrayendo el área delimitada por el borde inicial de la íntima, del área que queda incluida en la membrana elástica externa. Este procedimiento da lugar a una ligera sobreestimación del volumen del ateroma (comparado con la histología) al incluir el área de la media dentro del cálculo.

1.3.3. Distribución del ateroma

La distribución circunferencial del ateroma varía desde placas prácticamente simétricas hasta lesiones muy excéntricas en las cuales todo el ateroma se localiza en un lado de la arteria. Cuando se valoran por ecocardiografía intracoronaria, la mayoría de las placas son excéntricas, con un grosor máximo del ateroma mayor de dos veces el grosor mínimo de la placa⁽⁵⁴⁾. Algunos estudios han demostrado una mala correlación entre el patrón aparentemente circunferencial en la angiografía y la distribución real de la placa demostrada por la exploración ecográfica⁽⁵⁴⁾. Estos estudios demuestran las inexactitudes inherentes a la determinación de la distribución de la placa a partir de la silueta bidimensional de la luz (angiografía), observación que tiene importantes implicaciones a la hora de guiar las intervenciones coronarias, en particular al utilizar las técnicas de extracción selectiva de la placa como la aterectomía direccional.

1.3.4. Enfermedad no reconocida en la angiografía

En los pacientes sometidos a una angiografía por sospecha clínica de arteriopatía coronaria, no se encuentran signos angiográficos de estrechamientos en el 10-15% de los casos. En estos pacientes, la ecografía intravascular detecta habitualmente la aterosclerosis en zonas normales de la angiografía^(53,55-58). Así, utilizando la ecografía intravascular se documentaron alteraciones ateroscleróticas en 21 de 44 pacientes (48%) con sospecha de enfermedad arterial coronaria y angiogramas coronarios normales⁽⁵⁷⁾. Cuando se combinan la ecografía y la valoración funcional (reserva de flujo coronario y respuesta vasodilatadora mediada por el endotelio), sólo el 36% de los pacientes de esta cohorte era completamente normal. Otros estudios demuestran que, si se encuentra cualquier irregularidad en la luz de la angiografía, la ecografía demostrará

habitualmente la aterosclerosis prácticamente en todas las zonas estudiadas⁽⁵⁵⁾. La prevalencia de aterosclerosis en las zonas angiográficamente normales confirma el hallazgo, previamente descrito en estudios de necropsias, de que la afectación coronaria se infravalora cuando se utilizan métodos de evaluación angiográficos^(6,56).

Hay varios mecanismos por los cuales la angiografía puede infravalorar la presencia, extensión o gravedad de la aterosclerosis⁽⁵⁵⁾. En primer lugar, para detectar un estrechamiento focal, la angiografía se basa en la comparación de la zona analizada con respecto a un segmento adyacente no afectado. No obstante, el calibre del vaso lesionado a menudo está reducido en toda su longitud, sin segmentos realmente normales para realizar la comparación. El angiografista puede concluir, erróneamente, que el vaso tiene un “calibre pequeño”. La superposición de estructuras y los límites mecánicos de la posición radiológica pueden impedir la obtención de proyecciones radiográficas óptimas (ortogonales a la lesión). En consecuencia, las placas excéntricas que ocupan sólo una porción de la circunferencia del vaso representan una parte importante de angiografías con resultados falsos negativos. En las localizaciones ateroscleróticas, el aumento del tamaño compensador de la pared del vaso adyacente a la placa a menudo conserva el diámetro de la luz y da lugar a una angiografía falso negativa porque la luz del segmento afectado es idéntico al del segmento adyacente, no afectado. Por último las lesiones circulares muy localizadas se pueden anular en las proyecciones en escorzo.

En cada uno de estos mecanismos de angiografía de resultado falso negativo se ha utilizado la ecografía intravascular para confirmar la presencia de aterosclerosis y estimar su tamaño⁽⁵⁵⁾. No obstante, se desconocen las implicaciones clínicas a largo plazo de una aterosclerosis no reconocida en la angiografía, ya que ninguna investigación basada en

resultados ha demostrado el peor pronóstico de los pacientes con aterosclerosis detectada únicamente por ecografía. Varios investigadores han demostrado que las placas con un estrechamiento angiográfico entre mínimo y moderado son las que producirán síndromes coronarios agudos con mayor probabilidad. En consecuencia, la presencia de una enfermedad coronaria oculta en la angiografía puede tener significado pronóstico, por lo que hay estudios en marcha en los que se pretende determinar el valor predictivo de la ecografía con respecto al resultado clínico en pacientes con enfermedad arterial no reconocida en la angiografía.

1.3.5. Lesiones de gravedad incierta

A la hora de realizar una angiografía, es frecuente encontrar lesiones que eluden su identificación exacta a pesar de la cuidadosa exploración mediante múltiples proyecciones radiográficas. Las zonas difíciles de valorar son las lesiones en ostium o la bifurcación y la estenosis moderada (con una gravedad angiográfica que oscila entre el 40 y el 75%) en pacientes cuyo estado sintomático es difícil de evaluar. En caso de lesiones ambiguas, la ecografía proporciona una perspectiva topográfica independiente de la proyección radiográfica, que permite cuantificar la lesión. En dos series prospectivas, la ecografía intracoronaria cambió la estrategia terapéutica en el 20% de las exploraciones realizadas inmediatamente antes de la intervención coronaria^(59,60). Sin embargo, la selección de pacientes por el médico para la exploración ecográfica en ambos estudios puede haber sobreestimado el verdadero impacto de la imagen ecográfica en toma de decisiones clínicas.

La valoración angiográfica de la obstrucción del tronco coronario principal izquierdo representa un problema clínico particularmente desconcertante⁽⁶¹⁾. El contraste radiográfico en la cúspide de la válvula

aórtica puede oscurecer el ostium y la “corriente” de contraste desde el torbellino de la inyección, puede dar lugar a una impresión falsa de estrechamiento luminal. El tronco coronario principal izquierda tiene una longitud corta que no deja un segmento normal de “referencia” y su bifurcación o trifurcación puede producir la superposición de vasos, anulando así la estenosis. En consecuencia, la ecografía intravascular se utiliza para cuantificar las lesiones de tronco cuando la interpretación angiográfica es incierta⁽⁶²⁾. La técnica de exploración consiste en la colocación subselectiva del transductor ecográfico en la arteria circunfleja o descendente anterior, seguida por la tracción lenta hacia la aorta con el catéter guía libre. No hay acuerdo sobre el umbral de la obstrucción clínica del tronco, aunque se ha propuesto como umbral⁽⁶²⁾ una estenosis mayor del 50% o un área absoluta menor de 9 mm².

1.3.6. Enfermedad del aloinjerto cardiaco

Los estudios realizados en necropsias han demostrado que la angiografía infravalora sistemáticamente la aterosclerosis coronaria en los receptores de un trasplante⁽⁶³⁾. La investigación que utiliza una ecografía para detectar la vasculopatía transmural describe una incidencia muy alta de engrosamiento anormal de la íntima, en el 80% de los pacientes a 1 año y en más del 92% de los casos estudiados a 4 años o más después del trasplante⁽⁶⁴⁻⁷¹⁾.

1.4. APLICACIONES CLÍNICAS EN LOS PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS

1.4.1. Imágenes previas a la intervención

Varios estudios han demostrado que la imagen ecográfica de las lesiones diana en los procedimientos de intervención puede influir en el abordaje terapéutico. En un estudio (313 lesiones), la estrategia prevista de revascularización elegida antes de realizar la ecografía se comparó con el tratamiento que se aplicó realmente tras la misma⁽⁷²⁾. En el 40% de los casos, la estrategia prevista se alteró sobre la base de los hallazgos ecográficos, principalmente tras la valoración de la composición o excentricidad de la lesión (26%). Aunque se encontró una correlación relativamente estrecha entre el diámetro de la luz en la angiografía y la ecografía ($r=0.83$), el desacuerdo entre ambos métodos se citó como el principal motivo para alterar el procedimiento en el 13% de las lesiones. En otro pequeño estudio no aleatorizado ($n=56$) de angioplastia con balón o aterectomía direccional guiadas por ecografía, los intervencionistas volvieron a clasificar las características de la lesión después de la ecografía en el 68% de los pacientes y se modificó el abordaje terapéutico en el 48% de los casos. Las mediciones ecográficas revelaron un diámetro de la luz menor de lo esperado por la angiografía, motivando el aumento de tamaño del balón en el 34% de los casos de angioplastia⁽⁷³⁾.

Varios estudios han pretendido demostrar las ventajas de realizar una ecografía antes de implantar las endoprótesis vasculares coronarias^(74,75). Los resultados preliminares de un estudio prospectivo identificaron la calcificación del vaso como uno de los factores predictivos de expansión “inadecuada” del stent⁽⁷⁴⁾. En cuanto a las lesiones del ostium, la imagen ecográfica se utiliza en ocasiones para determinar si la lesión afecta al

ostium “verdadero” o si respeta los milímetros proximales, favoreciendo así la colocación óptima de la endoprótesis vascular. Cuando se utilizan endoprótesis vasculares para tratar disecciones, la ecografía puede poner de manifiesto la afectación de un segmento más amplio que el que se pone de manifiesto en la angiografía, aspecto éste particularmente relevante en la implantación de rescate de la endoprótesis vascular en caso de amenaza de oclusión brusca, en cuyo caso puede ser preferible cubrir la disección en toda su extensión⁽⁷⁵⁾. A pesar de los datos prometedores, las publicaciones existentes sobre la toma de imágenes previas a la intervención se deben interpretar con precaución. No hay ensayos prospectivos controlados que demuestren un resultado superior cuando se utiliza la estrategia guiada por ecografía. Los pacientes del estudio no fueron distribuidos aleatoriamente, permitiéndose un sesgo de selección de los casos más complejos a favor de la orientación ecográfica y poniendo de manifiesto las ventajas de la imagen. Además, se excluyeron sistemáticamente aquellos casos en los cuales los intervencionistas no fueron capaces de hacer avanzar el catéter de ecografía a través de la lesión.

1.4.2. Toma de imágenes durante las intervenciones

1.4.2.1. Angioplastia con balón

Se ha propuesto la orientación ecográfica para establecer el tamaño del balón, en un intento de mejorar los resultados del procedimiento y el resultado clínico tardío de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)⁽⁷⁶⁾. En un estudio realizado sobre 104 lesiones, se utilizó la ecografía después de obtener un resultado “satisfactorio” en la angiografía, poniéndose de manifiesto el remodelado de la lesión o una placa extensa en el interior del segmento de referencia en el 73% de los casos.

Los estudios ecográficos intravasculares han evaluado los mecanismos por los que se produce el aumento de tamaño de la luz después de la angioplastia con balón. La mayoría de los estudios ecográficos han confirmado que la disección es el mecanismo más importante de aumento del tamaño de la luz, produciéndose en el 40-80% de los casos^(18,77-82). La identificación de la disección o fractura se basa en la visualización del flujo de sangre en la luz de nueva creación, facilitada en ocasiones por la inyección de contrastes salinos o yodados que opacifican en la luz con microburbujas.

La visualización ultrasónica de los segmentos tratados con angioplastia ha confirmado los resultados de los estudios patológicos previos que observaban una cantidad de desgarro tisular considerablemente mayor que la que pudiera deducirse por la angiografía^(18,83,84). La exploración ultrasónica es capaz de caracterizar con exactitud la profundidad y extensión de las disecciones creadas por la angioplastia^(18,84-86). Con imágenes de buena calidad es posible detectar si el desgarro se extiende a la media o la adventicia o si está limitado a parte de la íntima enferma. Esta distinción es importante, ya que evidencias obtenidas de modelos animales y series clínicopatológicas, sugieren que los desgarros profundos tras angioplastia (que incluyen la media), están asociados con una proliferación intimal acentuada^(1,87). También puede resultar posible predecir por dónde ocurrirá el desgarro gracias a ciertas características de la placa. Una de estas situaciones es en el borde de una placa excéntrica, en la unión entre la placa y la pared normal. La pared normal es más distensible que la placa y, con el inflado del balón, se estira fuera de la placa, creando una escisión que se abre por dentro de la media o por dentro de la misma placa. Otro factor determinante en la localización de los desgarros es la presencia de depósitos localizados de calcio⁽⁸⁸⁾. Durante el inflado, las fuerzas de desgarro son más fuertes en la unión entre la parte calcificada y

otra más blanda de la placa^(89,90). Esto crea un “epicentro” desde el cual empieza el desgarramiento y se extiende hasta la luz. Los desgarramientos y disecciones se detectan ultrasónicamente con mucha más frecuencia que por angiografía. En los estudios que tratan este tema⁽⁸⁴⁾, la incidencia de desgarramientos detectados por ultrasonidos oscila entre el 40 y 70%, frente a un 20-40% detectados por angiografía.

Los ultrasonidos son sensibles para detectar un cierto grado de retroceso elástico tras la angioplastia. Las lesiones con retroceso importante son las que no muestran desgarramiento ultrasónicamente, lo que a su vez sugiere que el proceso rasgador libera el segmento enfermo de la constricción que le causa la placa⁽⁸⁴⁾.

El grupo de Tobis⁽⁹¹⁾ publicó datos que sugieren que las placas blandas, concéntricas, que no se desgarran con el inflado, tienen una tasa de reestenosis significativamente más alta (sobre el 60%) que otros tipos de lesiones. Esto pudiera deberse a que estas lesiones tienen un retroceso elástico mayor. La experiencia clínica nos muestra que una vez creado el desgarramiento en las placas blandas, mejora la arquitectura del vaso y mejora la luz.

Se ha descrito una mala correlación entre la ecografía y la angiografía al valorar la estenosis residual después de la angioplastia con balón, obteniéndose unas mediciones habitualmente menores en la ecografía que en la angiografía^(18,77-82). Son dos, los factores que pueden influir en la tendencia optimista de la imagen angiográfica⁽⁵⁵⁾. Por un lado, la angiografía tiende a infravalorar el diámetro del “vaso de referencia” normal debido a la frecuente presencia de una aterosclerosis no reconocida en la zona de referencia. Por otro lado, la angiografía tiende a sobreestimar el aumento real del diámetro del lumen en el punto diana (que se

sobreestima) por el diámetro de referencia (que se infravalora), dando lugar a una impresión más favorable del aumento real de las dimensiones del lumen. Una angiografía cuantitativa que demuestre una estenosis residual del 10-15%, se asocia habitualmente con una carga del ateroma del 60-80%.

1.4.2.2. Aterectomía direccional

La aterectomía coronaria direccional se utiliza con escasa frecuencia en la actualidad. Este tipo de dispositivos incorpora una cuchilla circular giratoria que elimina la placa de aterosclerosis de la superficie de la luz. Como la calcificación, en la angiografía o en la ecografía, es un factor predictivo bien documentado de fracaso de aterectomía direccional, se ha propuesto que la imagen ecográfica sirva de guía en esta técnica, en particular para seleccionar las lesiones en el preoperatorio^(83,84). La imagen ecográfica puede diferenciar entre el calcio profundo, que no parece perjudicar a la obtención de resultados favorables. Además, la perspectiva espacial que nos aporta la ecografía puede facilitar la orientación de los cortes en la aterectomía.

En ocasiones, se repite la ecografía entre intervenciones de aterectomía direccional para determinar el alcance de la extracción de la placa y la necesidad de realizar nuevos cortes. Los estudios ecográficos realizados antes y después de la intervención confirman que la extracción es el mecanismo primario de aumento de tamaño de la luz^(81,83).

Algunos investigadores han propuesto que, al conseguir una mayor luz utilizando la ecografía como guía, se reduciría la tasa de reestenosis. Esta hipótesis se comprobó en un registro multicéntrico (estudio OARS, Optimal Atherectomy Restenosis Study) en el cual la reestenosis residual se

redujo desde el 64 al 7% mediante la ayuda de la ecografía⁽⁸⁴⁾. La tasa de reestenosis angiográfica a los seis meses fue del 28.9% y al año, la tasa de revascularización de la lesión diana fue del 17.8%. En el ensayo CAVEAT, la aterectomía direccional no pudo reducir la incidencia de eventos tardíos comparada con la ACTP con o sin ayuda de la ecografía⁽⁸⁵⁾. Además, la mayor parte de los ensayos sobre aterectomía se realizaron sin terapia adyuvante con inhibidores del receptor plaquetario GP IIb/IIIa. Queda por determinar, si se puede alcanzar una luz de mayor tamaño después del procedimiento y una tasa de reestenosis más baja utilizando la orientación ecográfica, sin que ello suponga el aumento de complicaciones asociadas.

1.4.2.3. Ablación rotacional

La ablación rotacional o giratoria utiliza una fresa cubierta con diamante de alta velocidad (hasta 200 rpm) para eliminar la masa de ateroma. En teoría, este dispositivo reduce al mínimo el daño en la pared normal al realizar un “corte diferencial” en el cual el tejido elástico normal es rechazado por la fresa mientras que el ateroma relativamente inelástico, no se desplaza y, en consecuencia, es corroído por la fresa. Las indicaciones clínicas de la ablación giratoria incluyen segmentos calcificados o lesiones resistentes a la dilatación con balón. La ablación giratoria se utiliza en ocasiones en lesiones largas que afectan al ostium y en reestenosis del stent⁽⁸⁶⁻⁹⁰⁾. Los intervencionistas citan a menudo la demostración de un vaso muy calcificado en la angiografía o en la ecografía como indicación de la ablación giratoria. Sin embargo, la correlación existente entre ecografía y fluoroscopia a la hora de valorar la presencia o alcance de la calcificación es mala, por lo que la ecografía se utiliza en ocasiones antes de la ablación giratoria para confirmar o rechazar la presencia de calcificación. Los vasos revascularizados mediante la ablación giratoria presentan a menudo una enfermedad difusa y su dimensión “normal” puede ser difícil de determinar

en la angiografía. Por tanto, la ecografía se utiliza para determinar el tamaño del vaso, y si es posible utilizar con seguridad una fresa de mayor tamaño.

1.4.2.4. Endoprótesis intracoronaria (stent)

De todos los dispositivos de revascularización percutánea, el stent, sin duda, es el que más impacto ha producido en el mundo de la cardiología intervencionista, cambiando con su introducción las indicaciones, estrategia y resultados del intervencionismo coronario.

A partir de la publicación de los dos amplios estudios BENESTENT y STRESS en 1994^(91,92) el uso de endoprótesis vasculares en la revascularización percutánea ha aumentado exponencialmente en los últimos años. La ecografía intravascular ha desempeñado un papel central a la hora de comprender y optimizar los beneficios de la implantación de un stent⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. En los ensayos iniciales que consiguieron la aprobación de la FDA, se desplegaron endoprótesis vasculares con presiones moderadas del balón (6-10 atmósferas)^(96,97). Para reducir la trombosis subaguda se administraba a los pacientes una anticoagulación agresiva con fármacos antiagregantes y antitrombóticos, durante 3-6 meses. Los primeros estudios demostraron una reducción en la tasa de reestenosis comparada con la angioplastia con balón, pero acompañada de una alta incidencia de complicaciones hemorrágicas y de una estancia hospitalaria más larga. Un informe pionero que describía la experiencia de ecografía intravascular de Colombo y cols., en Milán, Italia, alteró significativamente la noción del despliegue óptimo del stent y la mejor prevención de la trombosis subaguda⁽⁹⁵⁾. La exploración ecográfica puso de manifiesto una estenosis residual del 51% después del despliegue del stent guiado por angiografía, siendo frecuente la aposición incompleta.

Como las endoprótesis vasculares son estructuras porosas, el contraste angiográfico puede fluir hacia su parte exterior si no está desplegada completamente, dando un aspecto angiográfico de despliegue completo. En la actualidad se acepta, que el despliegue a alta presión del stent reduce espectacularmente la incidencia de trombosis subaguda, y elimina la necesidad de administrar fármacos antitrombóticos con posologías agudas y crónicas^(98,99). El despliegue sistemático con alta presión sin ecografía se convirtió en el tratamiento estándar.

Algunos investigadores han sugerido que, a pesar del uso sistemático de la postdilatación a alta presión, la terapia orientada por ecografía puede mejorar los resultados del procedimiento^(75,100). La realización de una ecografía tras la implantación del stent da lugar a la práctica de procedimientos adicionales hasta en un 40% de los casos.

Como la reestenosis de la endoprótesis vascular está determinada principalmente por el grado de hiperplasia de la íntima, una luz de mayor tamaño puede acomodar mejor el crecimiento del tejido sin producir una obstrucción limitante de flujo, al menos en teoría⁽¹⁰¹⁾.

Otra utilidad importante de la ecografía es la identificación en los segmentos de referencia de enfermedad o disección que requiera otra intervención adicional. Se ha relacionado la presencia de lesiones o disecciones persistentes limitantes de flujo con una probabilidad mayor de trombosis del stent⁽¹⁰²⁾. Estos hallazgos quedan ocultos en la angiografía o aparecen como “zonas borrosas” del borde del vaso. Cuando se implanta la endoprótesis vascular como “rescate” por una disección, la sensibilidad de la ecografía intravascular para detectar el alcance de la disección es mayor, demostrando con frecuencia una longitud verdadera mayor que lo

observado en la angiografía, lo cual puede ser útil para guiar el rescate del vaso.

Aunque se utiliza la ayuda ecográfica durante la implantación del stent desde hace años, no hay un acuerdo generalizado sobre sus principales objetivos. Colombo recomendó inicialmente conseguir un aumento $\geq 60\%$ en la media de las áreas de referencia proximal y distal, pero después cambió la definición por $\geq 100\%$ del área de referencia distal⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. Otras definiciones de expansión óptima incluyen un aumento $\geq 90\%$ en el área de referencia, con un “índice de simetría de la luz” >0.7 o una cobertura completa del segmento de referencia enfermo o con disección^(103,104). Los estudios ecográficos han demostrado que el grado de hiperplasia de la íntima en el interior de la endoprótesis vascular depende del tamaño final de la luz, lo cual puede explicar las tasas de reestenosis mayores que se encuentran en los vasos de menor calibre y en las endoprótesis vasculares mal desplegadas⁽¹⁰¹⁾. Si el aumento agudo del lumen no es adecuado para acomodar la proliferación tisular posterior, se produce una pérdida y reestenosis tardías significativas.

1.5. APLICACIONES CLÍNICAS AL SEGUIMIENTO: EVOLUCIÓN DE LA PLACA TRATADA

1.5.1. Reestenosis

La reestenosis en la aterectomía ocurre en cerca del 50% de los pacientes^(105,106). La respuesta a la resección de la placa se caracteriza por una proliferación neointimal similar a la que puede aparecer después de la angioplastia con balón. La extensión de esta hiperplasia fibrosa parece estar relacionada, en parte, con la profundidad de la resección tisular⁽¹⁰⁵⁾. Se han identificado dos factores adicionales que influyen significativamente el

desarrollo de reestenosis⁽⁴²⁾. Primero, el contenido nuclear del material resecado de la lesión ateromatosa primaria era significativamente mayor en aquellos pacientes que desarrollaron reestenosis; así, un contenido celular aumentado en la placa diana puede ser un factor predisponente para una respuesta hiperplásica exagerada tras la resección. Segundo, la tasa de reestenosis era significativamente mayor en pacientes que mostraban una placa ecolúcida por ultrasonidos en condiciones basales. Ello podría estar facilitado por el alto contenido celular observado en lesiones ecolúcidas. La denudación de este tipo de placa, con un alto contenido en fibrina y lípidos, podría inducir una mayor deposición de plaquetas y la liberación de factores de crecimiento⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾.

Las características histopatológicas de las lesiones reestenóticas difieren de las lesiones ateroscleróticas primarias⁽¹⁰⁵⁾. También se han observado diferencias cuantitativas en el contenido de componentes, entre placas resecadas de lesiones primarias o reestenóticas⁽⁴²⁾. La predominancia mayor del colágeno en las placas reestenóticas podría representar contenido de una matriz extracelular, producida por un proceso sintético incrementado⁽¹⁰⁸⁾. Las características ultrasónicas de estas lesiones reestenóticas difieren frecuentemente de las observadas en lesiones ateroscleróticas primarias⁽¹¹⁰⁾. El patrón reestenótico se caracteriza por un anillo interno concéntrico, grueso y ecogénico, con preservación de la circunferencia hipoecoica de la media. Esto proporciona una apariencia estenótica en 3 capas características, en la cual la capa interna ecogénica y gruesa probablemente corresponde a colágeno.

1.5.2. Éxito tardío

Aunque en la actualidad existen datos angiográficos de pacientes con éxito tardío tras revascularización coronaria percutánea, hay poca

información sobre la apariencia ultrasónica de la neoíntima formada con éxito tras diferentes técnicas revascularizadoras. Los ultrasonidos intracoronarios se han mostrado muy útiles en el análisis de la aterosclerosis leve^(111,112) por lo que también resulta una herramienta importante en la caracterización de la pared coronaria remodelada en el seguimiento tardío de la revascularización percutánea.

El estudio de nuestro grupo se centró entonces en la caracterización ultrasónica del engrosamiento neointimal tras revascularización percutánea de éxito⁽¹¹³⁾. El retroceso elástico precoz de la pared arterial puede ocurrir tras angioplastia, pero resulta raro tras aterectomía o implantación de stent intracoronario⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾. El proceso biológico principal tras cualquier método de revascularización es la cicatrización de la placa residual y de la pared arterial dañada, que también puede llevar a una respuesta proliferativa exagerada y, consecuentemente, a la reestenosis. Las explicaciones para este diferente tipo de comportamiento no están claras, aunque se han investigado factores que influyan significativamente en la reestenosis^(42,117,118). Este proceso ocurre a un tiempo variable, pero en la mayoría de los casos la reestenosis aparece en los primeros 6 meses; la reestenosis tardía ha sido identificada también en un 3% de los pacientes⁽¹¹⁹⁾. Así, la valoración final del resultado puede realizarse en la mayoría de los pacientes 6 meses después de la revascularización. Las características de la neoíntima de los segmentos coronarios remodelados con éxito pueden dar algunas respuestas sobre el aspecto final de la reparación arterial, lo que nos ayudaría a comprender la respuesta fisiológica anormal. Por otro lado, las diferentes técnicas operatorias tienen diferentes mecanismos de revascularización y pueden producir diferentes tipos de injuria, lo que puede dar propiedades características a la capa neoíntima al seguimiento. En los segmentos arteriales tratados con stent el anillo interno ecogénico se origina básicamente de la reparación

proliferativa, que tapiza por dentro la estructura metálica, mientras que en los segmentos estenóticos dilatados o resecaos el engrosamiento neointimal es el producto combinado del remodelado de la placa residual y de la cicatrización proliferativa del segmento arterial.

En aquel estudio⁽¹¹³⁾ se mostraba como al seguimiento la neoíntima presentaba un amplio rango de engrosamiento y morfología. Se pudo apreciar un anillo delgado y homogéneo, frecuentemente presente en los segmentos tratados con stent, o engrosamientos neointimales asimétricos a lo largo de la circunferencia arterial, lo que se observa con más frecuencia en los segmentos dilatados o resecaos. El máximo grosor neointimal parece ser, en parte, la expresión de la respuesta proliferativa modulada a la injuria. Este grosor máximo fue significativamente menor en los segmentos tratados con stent.

El grado de grosor neointimal después de una reparación coronaria con éxito parece depender también del resultado inmediato tras la revascularización, existiendo una correlación inversa entre engrosamiento neointimal máximo y diámetro mínimo de la luz post intervención; también la ganancia obtenida (diámetro mínimo de la luz post intervención menos diámetro mínimo de la luz pre intervención) mostró una correlación inversa con el engrosamiento neointimal máximo al seguimiento. Estos hallazgos sugieren que cuanto más ganamos en términos de diámetro de la luz en el momento del tratamiento, menor engrosamiento neointimal se puede esperar al seguimiento de los pacientes con éxito tardío. Este concepto contrasta con lo observado angiográficamente en pacientes reestenóticos⁽¹²⁰⁾, donde parece que ocurre un comportamiento opuesto. Este hallazgo aparentemente contradictorio se puede explicar si permitimos que el grado de engrosamiento, como parte del proceso curativo, puede oscilar entre una respuesta tisular mínima, la que cubre el segmento

remodelado y dañado, y un amplio rango de respuestas proliferativas, que parecen depender más de las propiedades intrínsecas de la placa tratada^(42,117,118), que de otros factores extrínsecos. Con este concepto podríamos evitar que este proceso se considerase como un comportamiento clínico binario (reestenosis o éxito primario) tras la revascularización, y que comencemos a considerarlo como un amplio espectro de respuesta con crecimiento neointimal variable que va estrechando la luz de manera inversa. Así, las observaciones internas de grado de engrosamiento neointimal, probablemente pueden dar una expresión más exacta del grado de la respuesta proliferativa que las deducciones indirectas obtenidas midiendo, simplemente la luz resultante.

Los ultrasonidos intracoronarios permiten la observación de la placa antes, durante y después del tratamiento, proporcionando visiones inéditas en el campo de la cardiología clínica, a modo de visiones anatomopatológicas *in vivo*.

1.6. PROCESO DE REESTENOSIS

El proceso biológico principal tras cualquier método de revascularización es la cicatrización de la placa residual y de la pared arterial dañada, que también puede llevar a una respuesta proliferativa exagerada y, consecuentemente, a la reestenosis. Las explicaciones para este diferente tipo de comportamientos no están claros, aunque se han investigado factores que influyan significativamente en la reestenosis^(42,117,118). Este proceso ocurre en un tiempo variable, pero en la mayoría de los casos la reestenosis aparece en los primeros 6 meses. Así, la valoración final del resultado puede realizarse, en la mayor parte de los pacientes 6 meses después de la revascularización. Las características de la neoíntima de los segmentos coronarios remodelados con éxito pueden dar

algunas respuestas sobre el aspecto final de la reparación arterial, lo que nos ayudaría a comprender la respuesta fisiológica anormal. Por otro lado, las diferentes técnicas operatorias tienen diferentes mecanismos de revascularización y pueden producir diferentes tipos de injuria, lo que puede dar propiedades características a la capa íntima en el seguimiento.

El curso de la reestenosis angiográfica tras la angioplastia ha sido puesto de manifiesto mediante una serie de estudios angiográficos^(121,122). Tomados en conjunto, estos estudios sugieren una pérdida inmediata en el diámetro luminal en las primeras 24h postangioplastia, una estabilización o ligera mejoría de la lesión durante el primer mes, una progresiva pérdida del diámetro luminal durante el periodo comprendido entre el primer y el cuarto mes, y finalmente un periodo de estabilización definitiva a partir del cuarto mes.

Aunque todos los pacientes sometidos a angioplastia sufren un proceso de pérdida de diámetro luminal, sólo una pequeña proporción de éstos satisfacen el criterio dicotómico de reestenosis⁽¹²³⁾. Típicamente, los síntomas isquémicos relacionados con el desarrollo de reestenosis aparecen en los primeros seis meses tras angioplastia coronaria⁽¹²⁴⁾, la aparición de angina después de los seis meses, suele deberse a la progresión de la enfermedad aterosclerosa en otro punto distinto al tratado⁽¹²⁵⁾.

La patogénesis de la reestenosis es compleja y multifactorial. La reestenosis en lesiones que no muestran evidencias de hiperplasia neointimal puede deberse en parte, a la compresión de la pared vascular arterial por parte de la placa aterosclerosa (en lesiones excéntricas) durante la dilatación con balón, seguida de una retracción elástica⁽¹²⁶⁾. No obstante, es de mayor importancia el fenómeno de remodelado arterial que tiene lugar tras la dilatación con balón, y que se acompaña de alteraciones

anatomopatológicas que afectan la pared arterial en todo su espesor^(127,128). Varios estudios de ecografía intravascular llevado a cabo en humanos apoyan el concepto de que el remodelado es un mecanismo importante de reestenosis tras este procedimiento⁽¹²⁹⁾.

Otro mecanismo importante de reestenosis es la hiperplasia neointimal fibrosa. La magnitud de esta respuesta, y la cantidad de tejido proliferativo, son proporcionales al grado de lesión arterial producida durante la revascularización percutánea^(126,130). La cascada de episodios que llevan a la formación de este tejido proliferativo neointimal se inicia con la denudación endotelial, la destrucción de la placa, la exposición de componentes subendoteliales que llevan al cúmulo de plaquetas y a la formación de trombo. Los factores de crecimiento y quimiotácticos liberados por las plaquetas, las células inflamatorias, el endotelio y las células musculares lisas, inducen la proliferación y migración de células musculares lisas desde la capa media arterial hacia la íntima. Esto se acompaña de la síntesis de colágeno extracelular y de una matriz de proteoglicanos que finalmente conduce a una acumulación excesiva de tejido fibrocelular^(108,131-134).

Es posible repetir la angioplastia con balón sobre una lesión reestenótica con una tasa de éxito similar o mayor que la primera y con la misma probabilidad de nueva reestenosis⁽¹³⁵⁾. La tercera ACTP sobre una lesión reestenótica es segura, pero con una tasa de reestenosis del 40-50%⁽¹³⁶⁾. Se ha estudiado el efecto de multitud de fármacos sobre la incidencia de reestenosis post angioplastia. En algunos casos se observaron resultados prometedores en estudios experimentales previos, pero no se observó un efecto beneficioso o los resultados fueron dispares en los estudios clínicos⁽¹³⁷⁾.

Se ha estudiado el efecto de otros dispositivos de intervencionismo coronario sobre la incidencia de reestenosis. Los diferentes dispositivos actúan de distinta forma sobre las lesiones arteroscleróticas por lo que la incidencia de reestenosis es distinta. La aterectomía direccional extrae tejido de la placa en lugar de aplastarlo, sin embargo no ha demostrado que disminuya la incidencia de reestenosis con respecto al balón^(85,138). Idéntico resultado fue observado en las lesiones tratadas con láser intracoronario⁽¹³⁹⁾. Sin embargo, hasta la introducción del stent no se había conseguido ningún avance eficaz sobre el fenómeno de la reestenosis. El tratamiento del stent intracoronario actúa aplastando la placa igual que el balón, pero además previene el retroceso elástico y el remodelado patológico. La reestenosis que ocurre en las lesiones con stent está producida por proliferación intimal^(140,141). Múltiples ensayos clínicos han mostrado que la incidencia de reestenosis es menor en las lesiones tratadas con stent que con balón. Inicialmente, se demostró un beneficio del stent sobre las lesiones focales, y vasos ideales, que suponía una reducción absoluta de un 10 % en la incidencia de reestenosis^(96,97). En el tratamiento de lesiones reestenóticas previamente tratadas con balón, la utilización de stent también disminuye la probabilidad de una nueva reestenosis con respecto al balón⁽¹⁴²⁾.

En la actualidad, el stent es el dispositivo de primera elección en el intervencionismo intracoronario, pero un significativo número de pacientes presenta una recurrencia de la estenosis intrastent a los pocos meses del procedimiento. La prevalencia de reestenosis es de alrededor del 28% y los mecanismos por los que el stent reduce la incidencia de reestenosis implican la mejoría en el resultado angiográfico inmediato (mayor “ganancia aguda” del diámetro luminal), así como la prevención de la retracción elástica precoz y el remodelado crónico. El fenómeno más importante que subyace a la reestenosis es la hiperplasia neointimal entre las celdas de los stents.

La reestenosis intrastent es un proceso de origen multifactorial aún no del todo conocido. Se han identificado diversos factores clínicos y angiográficos que favorecen su aparición⁽¹⁴³⁻¹⁵⁵⁾. Así, se han descrito factores sistémicos como la diabetes y factores derivados de la lesión y su comportamiento frente al tratamiento como el diámetro del vaso y de la luz conseguida, la longitud andamiada, las lesiones en bifurcación y la oclusión crónica⁽¹⁴³⁻¹⁵⁵⁾. Otros factores biológicos juegan también un papel importante⁽¹⁵³⁾. Sin embargo, no se conoce bien la influencia de los segmentos adyacentes a la lesión en la aparición de un crecimiento neointimal exagerado.

El estudio de la placa basal y de la neointima mediante ecografía intracoronaria ha permitido conocer este proceso desde otra visión diferente a la angiográfica⁽¹⁵⁶⁾ e identificar características de la lesión que favorezcan la aparición de reestenosis⁽¹¹⁰⁾. Su utilización sistemática permite valorar de manera más fiable el tamaño del vaso a nivel de la lesión y de los segmentos adyacentes, generalmente enfermos^(58,157), que podrían influir en el proceso proliferativo tras la implantación del stent. Además, la ultrasonografía intracoronaria permite una medición más adecuada del crecimiento neointimal al seguimiento^(156,158).

La magnitud de pérdida fisiológica de calibre arterial coronario en vasos sanos y enfermos no ha sido bien conocida hasta la llegada de los ultrasonidos intracoronarios. Por angiografía, se sabía que la pérdida de luz media en vasos sanos es de 0.45 mm por cada 20mm de longitud axial arterial⁽¹⁵⁹⁾. La ultrasonografía permite conocer de forma fidedigna el área de la lámina elástica externa^(42,157), que, a priori, parece una manera más fiable de medir elafilamiento progresivo del vaso. Según los estudios de Javier y cols⁽¹⁶⁰⁾, el grado medio de pérdida de calibre en arterias coronarias enfermas es del 10% del área de la sección de la lámina elástica externa por

cada 10mm de longitud arterial axial. La pérdida angiográfica de luz es de 0.22mm por cada segmento de 10mm de longitud en el mismo estudio⁽¹⁶⁰⁾. Sin embargo, elafilamiento coronario no es uniforme y puede estar influido por la localización del árbol coronario y depender del número y el grosor de las ramas colaterales en los vasos sanos. Así mismo, en vasos enfermos, el remodelado arterial a nivel de la lesión arteriosclerótica y de los segmentos adyacentes puede influir en el grado de pérdida de calibre arterial.

Todo parece indicar que la respuesta proliferativa tras la implantación de un stent es mayor en arterias donde se ha distorsionado más la anatomía normal del vaso, es decir aquellos con unafilamiento inadecuado. El estudio de la lámina elástica externa con ecografía intracoronaria es un método sensible y fiable en la detección de este fenómeno, que puede quedar enmascarado en la angiografía.

Todos estos hallazgos aportan información adicional que nos hacen contemplar el proceso de reestenosis no como un proceso exclusivo de la placa, sino como algo relacionado con todo un segmento arterial que incluye las zonas adyacentes a la propia placa tratada.

Desde el inicio del intervencionismo coronario el fenómeno de la reestenosis ha sido el eje de las investigaciones, dirigidas a reducir su porcentaje aportando tratamientos alternativos.

Si el efecto favorable del stent sobre el remodelado arterial pudiera añadirse una eficaz actuación sobre la proliferación endotelial se podría evitar casi por completo el desarrollo de reestenosis. Esta es la hipótesis que subyace en la utilización de la radioterapia intracoronaria, ya que ha sido sugerido que la irradiación al ser un potente agente antiproliferativo, podría tener un importante papel en el tratamiento de la reestenosis. Sin

embargo se han observado varios problemas cuya incidencia no es muy alta pero que limitan la eficacia de la braquiterapia. Uno de ellos es la trombosis tardía que se ha observado en un 6-9% de los casos^(161,162). Se ha propuesto que la causa subyacente es un retraso en la cicatrización arterial, lo que prolonga la exposición de la superficie trombogénica subendotelial a los factores de la coagulación y plaquetas de la sangre. También se ha comunicado la posibilidad de desarrollar pseudoaneurismas o aneurismas en la zona de tratamiento⁽¹⁶³⁾. La aparición de estenosis en los bordes de la zona tratada, el llamado efecto borde, es una de las principales limitaciones de la eficacia de la radioterapia. La misma hipótesis fue la que motivó los estudios iniciales con stents impregnados con fármacos antiproliferativos. Estos nuevos stents han desplazado del arsenal terapéutico a la braquiterapia dada su mayor facilidad de aplicación en el laboratorio de hemodinámica y sus espectaculares resultados preliminares.

1.7. STENTS RECUBIERTOS POR DROGAS INMUNOSUPRESORAS

1.7.1. Rapamicina

Desde el inicio del intervencionismo percutáneo terapéutico todos los progresos han estado ensombrecidos por el fenómeno de la reestenosis. Todos los intentos por tratar de controlar la reacción vascular generada tras el daño vascular inducido por el tratamiento intracoronario han fracasado o han tenido tan sólo un éxito muy limitado. Sin embargo, la reciente publicación de estudios aleatorizados como el RAVEL⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾, SIRIUS⁽¹⁶⁷⁾ y E-SIRIUS^(168,169) han aportado unos datos que han generado gran esperanza para todos los cardiólogos que se dedican al intervencionismo coronario.

El descubrimiento de la rapamicina (sirolimus) como agente terapéutico se remonta al año 1965 cuando fue aislado su principio activo a partir del microorganismo *Streptomyces hygroscopicus* y fueron descritas sus propiedades antibióticas. Más tarde fueron descritas su capacidad antifúngica e inmunodepresora.

La rapamicina es una droga aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para la profilaxis del rechazo en el trasplante renal desde 1999. Es una lactona macrocíclica natural que bloquea el paso de G1 a S en el ciclo celular, e interacciona con una proteína diana específica (mTOR [mammalian Target Of Rapamicine]) inhibiendo su activación. La inhibición de mTOR (FK506-binding protein 12) suprime la proliferación de células T inducida por las citocinas (IL-2, IL-4, >IL-7 e IL-15). La mTOR es una cinasa reguladora clave y su inhibición conlleva diferentes efectos importantes, entre los que se incluyen: a) inhibición de la traducción de una familia de ARN mensajeros que codifican proteínas esenciales para la progresión del ciclo celular; b) la inhibición de la transcripción por la IL-2 del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA), que es esencial para la replicación del ADN; c) el bloqueo de la suprarregulación mediada por el CD28 de la transcripción de IL-2 en células T, y d) la inhibición de la actividad cinasa de los complejos cdk/cyclin D y cdk2/cyclin E, esenciales para la progresión del ciclo celular. Su mecanismo de acción es diferente de otros agentes inmunosupresores que actúan únicamente inhibiendo la síntesis del ADN, tales como el mofetil micofenolato y la azatioprina. La rapamicina tiene una acción sinérgica con la ciclosporina A y una toxicidad mucho menor que otras drogas inmunosupresoras.

En este contexto, se iniciaron los estudios *in vivo* utilizando modelos porcinos para abordar el problema de la proliferación celular tras angioplastia. Los primeros resultados demostraron que la rapamicina

inhibía eficazmente el engrosamiento intimal en la coronaria descendente anterior porcina tras la angioplastia⁽¹⁷¹⁾. El efecto de la rapamicina sobre la preservación de la luz arterial en este modelo estaba asociado a un aumento de la concentración de p27 en la arteria, lo que constituía la primera evidencia *in vivo* de su acción molecular en esta localización.

El stent “Bx velocity” recubierto de sirolimus(Cypher®) está fabricado con acero inoxidable médico (316 LS). Este stent contiene 140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de rapamicina y la formulación de su recubrimiento consiste en un 30% de rapamicina en peso dentro de una mezcla de polímero al 50%: acetato de polietilenvinilo (PEVA) y acetato de polibutilmetilacrilato (PBMA). Después de la implantación del stent, la rapamicina es lentamente liberada produciendo una inhibición localizada de la proliferación de las células musculares lisas del vaso en la pared arterial alrededor del stent durante un periodo de alrededor de 1 mes. Sólo una mínima cantidad de rapamicina entra en el torrente circulatorio y ésta parece ser insuficiente para tener relevancia clínica.

1.7.2. Publicaciones iniciales

1.7.2.1. Registro de São-Paulo

Treinta pacientes con angina de pecho fueron tratados electivamente con 2 formulaciones diferentes del stent BX Velocity® (Cordis) con rapamicina (15 pacientes con formulación de liberación lenta [slow release “SR”], y otros 15 con formulación de liberación rápida [fase release “FR”]. Todos los stents se implantaron con éxito y los pacientes fueron dados de alta sin complicaciones clínicas. En el seguimiento angiográfico y con ecografía intravascular (IVUS) a los 4 meses se apreció una mínima hiperplasia neointimal en los 2 grupos (cantidad de neointima por IVUS

11,0±3,0 % [SR] y 10,4±3,0% [FR]; pérdida tardía intrastent por angiografía cuantitativa de 0,09±0,3 mm [SR] y -0,02±0,3 mm [FR] ⁽¹⁷²⁾. Al año de seguimiento, tanto el análisis volumétrico con IVUS como la angiografía demostraron de nuevo una cantidad mínima de hiperplasia neointimal, prácticamente similar a la objetivada a los 4 meses, en ambos grupos. Además, algunos pacientes no mostraron ninguna evidencia de hiperplasia neointimal. En el grupo FR se produjo un infarto de miocardio tardío (a los 14 meses), mientras que no se detectaron otros acontecimientos cardiacos mayores y ningún paciente de ambos grupos desarrolló reestenosis ⁽¹⁷³⁾.

1.7.2.2. Registro de Róterdam

En Rotterdam se trataron 15 pacientes. Todos los stents se implantaron con éxito. Un paciente murió a los 2 días debido a una hemorragia cerebral, y otro sufrió una oclusión aguda del stent debida a una disección residual. En la angiografía cuantitativa realizada a los 6 meses no se apreciaron cambios en el diámetro luminal mínimo ni en el porcentaje de estenosis y, por tanto, no existieron casos de reestenosis ni dentro del propio stent, ni cuando se consideró todo el segmento tratado. Tampoco se apreciaron casos con “efecto borde” proximal o distal al stent. En el seguimiento a los 9 meses no se registraron acontecimientos adversos adicionales y todos los pacientes se encontraban libres de angina ⁽¹⁷⁴⁾.

1.7.2.3. Estudio RAVEL

Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorio y doble ciego en el que 238 pacientes con lesiones de novo, no complejas fueron aleatorizados a recibir un único stent con sirolimus o bien un stent BX velocity convencional. En el seguimiento a los 6 meses la tasa de reestenosis del

grupo de tratado con stents de rapamicina fue cero; sin embargo, hubo 32 (27%) pacientes del grupo control que si desarrollaron reestenosis.

Estos resultados clínicos son absolutamente espectaculares al demostrar, de forma convincente, y en todos los pacientes, la ausencia de proliferación neointimal en los primeros 6 meses tras la implantación del stent, un fenómeno nunca visto con anterioridad.

Sin embargo, quedan muchos interrogantes sin resolver. La reciente experiencia con la braquiterapia ha inducido a buscar “fenómenos inesperados” como remodelado positivo, incorrecta posición tardía del stent, efecto borde o trombosis tardía. Hasta el momento, los datos aportados por el IVUS parecen sugerir la presencia de cierto remodelado positivo e incorrecta posición tardía del stent que, sin embargo, no parecen tener trascendencia clínica ya que la evolución clínica de estos pacientes es muy buena. Otro interrogante pendiente, es si los datos del estudio RAVEL son extensibles en el tratamiento de pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular y en lesiones alto riesgo de reestenosis como son reestenosis intrastent, bifurcaciones, lesiones largas, etc. Se precisan estudios que realicen un seguimiento meticuloso clínico, angiográfico y ecográfico de estos pacientes que confirmen los hallazgos anteriores y respondan cuestiones todavía sin respuesta.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La exploración de las arterias coronarias mediante ultrasonidos intracoronarios ofrece soluciones para muchas de las limitaciones de la angiografía de contraste convencional. La habilidad de los ultrasonidos para caracterizar la estructura de la pared arterial permite valorar de forma cuantitativa la anatomía intramural.

La ecografía intracoronaria permite la observación de la placa antes, durante y después del tratamiento percutáneo, así como valorar la evolución tardía del segmento arterial tratado, proporcionando visiones inéditas en el campo de la cardiología intervencionista.

Desde el inicio del intervencionismo coronario el fenómeno de reestenosis ha sido el eje de las investigaciones, dirigidas a reducir su porcentaje aportando tratamientos alternativos. La tasa de reestenosis a pesar de todos los avances sigue siendo elevada, de hasta un 15-20% en lesiones coronarias consideradas como “ideales”, alcanzando cifras del 30-60% en el caso de lesiones complejas (bifurcaciones, oclusión crónica, largas...) y en pacientes diabéticos.

Los stents recubiertos de rapamicina están aportando resultados prometedores sobre todo en lesiones con alto riesgo de reestenosis. Sin embargo, la información de sus resultados a medio y largo plazo sigue siendo muy limitada.

El objetivo principal de este trabajo es el análisis ultrasónico al seguimiento, de todos los segmentos tratados con stents liberadores de rapamicina, en nuestra serie de pacientes que presentan alto riesgo de reestenosis: por anatomía coronaria (bifurcación, oclusión crónica, reestenosis, largas...) y/o por condición clínica (diabetes). Hasta la fecha, las series publicadas son muy reducidas y con periodos de seguimiento muy

cortos. La mayoría de los trabajos excluyen el estudio ultrasónico, que a nuestro juicio, supone una herramienta de valor incalculable para comprender los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en el proceso de reparación de la pared vascular cuando la rapamicina se libera de este tipo de stents. Al mismo tiempo, se determinará la incidencia de reestenosis en este grupo de pacientes. El estudio mediante ecografía intracoronaria de los segmentos tratados nos permitirá caracterizar los patrones ultrasónicos de reestenosis tras stents liberadores de drogas, información que aún no está disponible en la literatura.

De forma paralela, se pondrán en relación los hallazgos clínicos y angiográficos con los resultados obtenidos mediante el estudio ultrasónico. De forma inmediata y a lo largo del seguimiento serán evaluados todos los eventos cardíacos mayores que tengan lugar en nuestra serie: infarto agudo de miocardio, necesidad de revascularización o muerte.

También será evaluada la efectividad y seguridad de los stents liberadores de rapamicina en lesiones de alto riesgo de reestenosis.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional en el que han sido analizados los hallazgos obtenidos en 164 pacientes tratados percutáneamente, en nuestros laboratorios, con stent recubiertos por rapamicina durante el periodo comprendido entre Mayo 2002 hasta Noviembre del 2003 y que fueron reevaluados, en los 6 meses posteriores al procedimiento, tanto angiográfica como ultrasónicamente.

3.1. Criterios de selección

La selección de los pacientes se realizó según los siguientes criterios de inclusión:

- presencia de al menos una lesión coronaria revascularizada percutáneamente con stents de rapamicina
- obtención de éxito primario tras procedimiento revascularizador
- alto riesgo de reestenosis de la lesión tratada por anatomía y/o condición clínica
- reevaluación tanto angiográfica como ultrasónica al seguimiento.

Todas las lesiones incluídas en el estudio y tratadas con stent recubiertos de rapamicina fueron consideradas de alto riesgo de reestenosis por:

- a) lesiones localizadas sobre stent convencional previo
- b) lesiones localizadas sobre bifurcación mayor
- c) lesiones largas y difusas: longitud de la lesión >20 mm en varias situaciones diferentes: lesión nativa, oclusión crónica que tras su recanalización demuestra un segmento difusamente enfermo, reestenosis intrastent convencional.
- d) crónicas: tiempo de oclusión superior a 1 mes en varias situaciones diferentes: nativa y sobre tratamiento percutáneo previo.

e) lesiones localizadas en TCI

f) injerto coronario

Un porcentaje importante de pacientes cumplían más de una condición de alto riesgo de reestenosis.

3.2. Preparación de los pacientes

Todos los pacientes fueron informados adecuadamente, exponiéndoles beneficios y riesgos del procedimiento y obteniéndose autorización por escrito previa a la realización del mismo.

Todos los pacientes fueron tratados con un régimen antitrombótico común, iniciado al menos 12 horas antes del procedimiento, consistente en la asociación de heparina de bajo peso molecular (dalteparina 5000 UI cada 12 horas), ticlopidina 500 mg cada 12h y aspirina 150 mg al día. Este tratamiento fue mantenido durante 3-4 semanas tras el procedimiento, advirtiéndole claramente al paciente de los riesgos potenciales de su incumplimiento, la aspirina (150 mg/día) se mantuvo de forma indefinida. Tras la suspensión del régimen previo, se inició tratamiento con Clopidogrel 75 mg al día durante un año.

3.3. Estudio hemodinámico y angiográfico (fase diagnóstica):

En todos los pacientes se realizó un cateterismo diagnóstico vía arterial femoral, según técnica de Seldinger⁽¹⁷⁵⁾, utilizando catéteres angiográficos de 7 French. Se registraron curvas de presión en aorta ascendente y ventrículo izquierdo previa y posteriormente a la realización de una ventriculografía izquierda en proyección oblicua anterior derecha 30°, con aproximadamente 50 cc de contraste, lo que permitió cuantificar el grado de afectación miocárdica por la enfermedad coronaria.

Posteriormente, con catéteres específicos, se efectuaron coronariografías selectivas en arteria coronaria izquierda y derecha en las proyecciones estándar (OAD 30°, OAD 15°+15° caudal, OAI 45°+25° craneal, y lateral para coronaria izquierda; junto con OAI 45°, OAI 20°+20° caudal, OAI 30°+15° craneal para el estudio de la coronaria derecha). En los casos en los que fue preciso, se realizaron proyecciones no habituales seleccionadas para conseguir una óptima visión del segmento afecto.

El cálculo de la fracción de eyección y los volúmenes ventriculares se realizaron mediante el planimetrío de la silueta cardiaca en telesístole y telediástole durante los primeros latidos de la ventriculografía, según el método Dodge⁽¹⁷⁶⁾.

3.4. Cateterismo cardiaco terapéutico

Tras la inyección de forma selectiva de aproximadamente 0,3 mg de nitroglicerina intracoronaria, se realizaron nuevas inyecciones de contraste en la arteria con estenosis para evitar el espasmo coronario como causa de la disminución del calibre de vaso. La implantación del stent se realizó usando catéteres guía de 8 French. Las imágenes obtenidas en la fase diagnóstica ayudaron a la selección del tipo de catéter guía, Judkins o Amplatz, así como a planificar la estrategia de intervención según la localización, longitud, morfología y tipo de lesión:

-en reestenosis intrastent, el stent de rapamicina fue implantado directamente o con predilatación según el caso y bajo criterio del operador. La reestenosis intrastent fue totalmente cubierta por el stent recubierto por inmunosupresor, cuya longitud siempre superó la extensión previamente cubierta por stent convencional.

-las lesiones largas y difusas fueron reconstruidas con un único stent largo, múltiples stents solapados y múltiples stents no solapados según el tipo de lesión abordada.

-en oclusiones crónicas se intentó la desobstrucción del vaso con el paso guía convencional o guía inteligente según el caso.

-en lesiones bifurcadas la estrategia de tratamiento se randomizó en simple y compleja:

- simple: consistía en dilatación del ostium de la rama lateral con posterior implantación de un stent en la rama principal y si no existe compromiso del origen de la colateral, ésta se abandonó sin más actuación sobre la misma. Si por el contrario, se produce un compromiso de flujo en la rama lateral encarcelada, se intentó la realización de una nueva dilatación (“rombeo”) del ostium a través de la estructura metálica del stent. En lesiones en los que tras el “rombeo” con balón persistió el compromiso de la rama colateral, precisaron la implantación de un stent en dicha rama, a pesar de lo cual, ha sido analizado dentro del grupo de técnicas simples ya que inicialmente se intentó esta estrategia de tratamiento.
- compleja: implantación electiva de un stent en el ostium de la rama lateral y reconstrucción completa de la bifurcación con implantación de 1 o 2 stents en el vaso principal.

Para todas las lesiones bifurcadas, se procedía al paso de 2 guías través de los vasos que la conformaban (una alojada en la rama madre y otra en la rama hija).

En todos los tipos de lesiones, el stent de rapamicina fue expandido con balón hasta un diámetro similar al del vaso de referencia. Fueron

empleados balones tipo monorraíl. Durante la fase terapéutica todos los pacientes recibieron heparina intravenosa a dosis de 2 mg/kg de peso. En determinados casos fueron administrados inhibidores de las glicoproteínas IIb-IIIa como terapia coadyuvante durante el tratamiento percutáneo. Una vez finalizado el tratamiento percutáneo, se realizó una nueva angiografía en la proyección seleccionada.

El efecto de la heparina intravenosa fue neutralizada con la administración de dosis de protamina al final del procedimiento.

En todos los casos el introductor femoral fue retirado en el laboratorio de hemodinámica y la vía de abordaje femoral fue sellada mediante dispositivo angioseal 8F, manteniendo reposo en cama en decúbito supino y evitando la movilización de la cadera durante las 24 horas siguientes al procedimiento.

3.5. Análisis angiográfico

En todos los pacientes se llevó a cabo una coronariografía basal, inmediatamente tras el tratamiento percutáneo con stent y al seguimiento. Fue elegida una única proyección para la medición del diámetro de la lesión y de los segmentos de referencia en el estudio basal, inmediatamente tras la implantación del stent y al seguimiento. Se efectuó un análisis cuantitativo mediante angiografía digital en cada condición (basal, tras el implante del stent, y al seguimiento) de los siguientes parámetros: 1) longitud de la lesión, 2) diámetro mínimo de la lesión en el estudio basal, post-stent y en el seguimiento, 3) porcentaje de estenosis basal, post-stent y al seguimiento, 3) diámetro de referencia del vaso. Posteriormente, se calculó la ganancia luminal aguda (diferencia entre el diámetro mínimo de la luz tras el tratamiento y el diámetro mínimo de la luz previamente al mismo) y la

pérdida luminal tardía al seguimiento (diferencia entre el mínimo diámetro de la luz en el seguimiento e inmediatamente tras la implantación del stent).

Ha sido realizado un análisis de variabilidad interobservador que fue llevado a cabo en 10 pacientes. Los resultados para el MLD fueron observador nº2= $0.048+0.096x$ observador nº1; $r=0.95$, con un error estándar estimado de 0.13.

3.6. Éxito primario y complicaciones:

Se definió éxito primario como la obtención de una lesión residual angiográfica tras el tratamiento inferior al 40%, en ausencia de complicaciones mayores: IAM, cirugía urgente o muerte.

El diagnóstico de IAM se basó en la elevación de CPK ≥ 3 veces su valor normal (200 UI/ml) con fracción MB elevada, o bien a la aparición de nuevas ondas Q en el electrocardiograma de 12 derivaciones con/sin clínica de angor tras el procedimiento revascularizador.

Las complicaciones hemorrágicas de la vía de abordaje fueron pequeños hematomas inguinales y pseudoaneurismas femorales que se caracterizaron por la aparición de tumoración dolorosa pulsátil con soplo local.

3.7. Estudio ultrasónico

Todos los pacientes incluidos presentaban estudio ultrasónico al seguimiento. Todos los estudios fueron realizados con catéteres monorraíl Endosonics 3.5F con una frecuencia de emisión de 20 MHz, el catéter ultrasónico presenta una luz coaxial central que aloja una guía coronaria de 0,014 pulgadas, permitiendo así su fácil y seguro posicionamiento

intracoronario. Se realizó de forma sistemática una heparinización sistémica ajustada al peso (2 mg/Kg), previo al sondaje coronario selectivo y un bolo de nitroglicerina intracoronaria (0,45 mg) para evitar el espasmo de las arterias durante la exploración.

El catéter fue guiado mediante control angiográfico y la punta fue posicionada en diferentes lugares del vaso: tronco de la coronaria izquierda (en caso de un procedimiento sobre la descendente anterior o la arteria circunfleja), proximal a la lesión, a nivel de la estenosis y distal a la lesión. La ganancia de los ultrasonidos se ajustó para una visualización óptima de la interfase pared-lumen. Cuando existieron dudas sobre el contorno de la luz vascular fue utilizado doppler cromático (método no cuantitativo de detección de flujo). Con objeto de obtener una información tridimensional de la arquitectura de la lesión se realizó en todos los casos una retirada automática monitorizada de 1 mm/segundo desde los segmentos distales a los proximales, registrando en disco compacto toda la secuencia. Se tomaron fotos estáticas del segmento de referencia proximal (10 mm proximal al borde del stent), borde proximal del stent, mínimo diámetro de la luz, diámetro máximo de la luz, zonas de solapamiento o gap entre stents (lesiones largas), bajorombo (en caso de bifurcaciones), borde distal del stent y segmento de referencia distal (10 mm distal al borde del stent). En todos los registros se realizaron las siguientes mediciones: 1) área y diámetro medio de la lámina elástica externa (LEE), 2) área y diámetro medio de la luz, 3) área y diámetro medio del stent, 4) área y diámetro medio de la luz, 5) grosor neointimal medio. A lo largo del estudio se realizaron frecuentes inyecciones de contraste yodado para la localización del catéter de ultrasonidos y valoración en caso de reestenosis, si era o no oclusivo el catéter a nivel de la zona de mínimo diámetro de la luz. En caso de oclusión de la arteria por el catéter ultrasónico se consideró el área de la luz $1,06 \text{ mm}^2$.

Todo el estudio ultrasónico es digitalizado en una matriz 612x480 píxels utilizando un ordenador de procesamiento de imagen (MacIntosh Cuadra 650 con una tarjeta de gráficos RasterOps 24STV) y el software Tape MeasureTM V1.0 de la empresa californiana INDEC Systems, Inc. Todas las secuencias quedan registradas en disco compacto y son analizadas con posterioridad para su estudio cuantitativo. El área bajo la LEE, luz y stent fueron obtenidas planimetreando la interfases correspondientes. El máximo y mínimo grosor de la íntima se midió posicionando el cursor electrónico en los lugares determinados mediante inspección visual. En la mayoría de los casos el grosor íntimal al seguimiento resultó indetectable por ultrasonidos, nosotros asumimos una medida de 0.1 mm. Del mismo modo, el cálculo del área de la luz se calculó a partir del área del stent ($\pi \times (\text{radio stent} - 0.1\text{mm})^2$).

Del mismo modo que con las mediciones angiográficas fue realizado un análisis de variabilidad interobservador obteniéndose un coeficiente de correlación de 0.96 y un error estándar de la estimación de 0.4 (observador 2 = -0.36 + 1.15 x observador 1).

En ningún caso hubo complicaciones atribuibles al procedimiento. Los riesgos teóricos, como trombosis aguda o disección no se han objetivado en nuestra serie. La falta de efectos adversos significativos comunicados en la literatura demuestra que los ultrasonidos intracoronarios empleados de forma conjunta en un cateterismo diagnóstico o terapéutico representan un procedimiento seguro.

3.8. Estudio de seguimiento clínico, angiográfico y ultrasónico

Todos los pacientes dados de alta fueron instruidos detalladamente para completar el régimen antitrombótico descrito. Fueron añadidos al régimen fármacos según la patología asociada: HTA, disfunción ventrículo izquierdo, dislipemia, etc.

Los pacientes presentaron un seguimiento clínico estrecho mediante consultas telefónicas y revisiones en consultas externas. A los 6 meses todos los pacientes fueron reevaluados sistemáticamente tanto angiográfica como ultrasónicamente (previamente, si se detectaba recurrencia clínica). En todos los casos se elaboró una completa historia clínica insistiendo en la anamnesis para detectar una posible recurrencia sintomática. Fue necesaria la reevaluación precoz de los pacientes en 2 casos por recurrencia clínica.

En la reevaluación angiográfica se siguieron los mismos pasos que en el procedimiento diagnóstico basal, con estudio hemodinámico y ventriculografía izquierda, coronariografías en las proyecciones estándares y en aquellas que sirvió de base para el procedimiento terapéutico, para obtener las oportunas mediciones. Se investigó la posibilidad de progresión de enfermedad arteriosclerótica en otros segmentos del árbol arterial coronario previamente sanos, procediéndose al tratamiento del segmento afecto.

Se consideró reestenosis, a la estenosis angiográfica al seguimiento de la zona tratada superior al 50%. Se estudió la incidencia de necesidad de revascularización de la lesión diana (cirugía de by pass coronario o tratamiento percutáneo), infarto agudo de miocardio tardío o muerte, permitiendo el cálculo de la supervivencia libre de eventos y necesidad de

revascularización. La referencia media obtenida en condiciones basales fue muy similar a la obtenida al seguimiento.

3.9. Análisis estadístico:

Los datos cuantitativos se expresan en medias \pm desviación estandar. Los datos cualitativos se expresan en números absolutos y en porcentajes. La comparación de dos medias se efectuó mediante la prueba *t* Student-Fisher. Para comparar variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado. Las curvas de supervivencia libre de eventos se confeccionaron según el método de Kaplan-Meier. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Ha sido utilizado el programa SPSS para el archivo de datos y el análisis estadístico.

4. RESULTADOS

4.1. Características basales

Entre Mayo del 2002 y Diciembre del 2003 han sido estudiadas 166 lesiones con alto riesgo de reestenosis, en 143 pacientes tratados en nuestros laboratorios de hemodinámica mediante implantación de stents recubiertos de rapamicina.

La edad media de nuestros pacientes en el momento del tratamiento percutáneo fue de 61 ± 10 años; 112 fueron hombres y 31 mujeres. El 43% presentaban antecedentes de tabaquismo, el 52% presentaban hipertensión arterial, el 47% diabetes tipo 2 y un 55% eran dislipémicos. Las características basales de los pacientes quedan resumidas en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Características basales (I)

Edad (años)	61±10
Sexo: hombres	112 (78%)
mujeres	31 (22%)
Diabetes: insulín-dependiente	32 (22%)
no insulín-dependiente	35 (25%)
Dislipemia	79 (55%)
HTA	75 (52%)
Fumador: exfumador	25 (18%)
fumador activo	36 (25%)

HTA: hipertensión arterial

La indicación clínica de revascularización intracoronaria fue: angor inestable en 129 pacientes (90%) (aumento de grado funcional en 101 pacientes, postIAM en 28 pacientes) y angor estable en 14 casos.

Cincuenta y cinco personas (39%) habían sufrido un procedimiento revascularizador coronario previo: cirugía en 4 casos, stent en 50 casos y APTC en 1 caso.

Tabla 2. Características basales (II)

H^a previa:	IAM	60 (42%)
	revascularización percutánea	51 (36%)
	revascularización quirúrgica	4 (3%)
H^a clínica:	estable	14 (10%)
	inestable	101 (70%)
	postIAM	28 (20%)

IAM: infarto agudo de miocardio, H^a previa: historia previa, H^a clínica: historia clínica

4.2. Características del procedimiento

La función ventricular izquierda estaba conservada en 89 pacientes (62%), con una fracción de eyección media del $59 \pm 13\%$. La presión telediastólica media en ventrículo izquierdo fue de 21 ± 9 mmHg.

La localización de las lesiones tratadas fue la siguiente: DA en 73 (44%) pacientes, Cx en 42 (26%) pacientes, CD en 26 (15%) pacientes, TCI en 20 (12%) pacientes e injertos coronarios en 5 casos (3%). (Tabla 3)

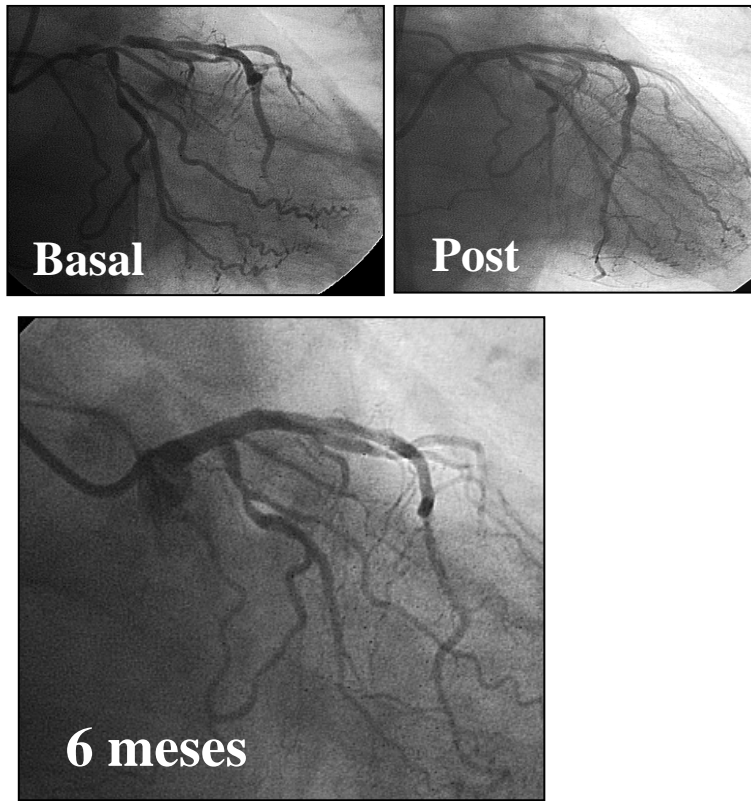
Tabla 3.-Vaso revascularizado

DA	73	(44%)
Cx	42	(26%)
CD	26	(15%)
TCI	20	(12%)
Injerto	5	(3%)

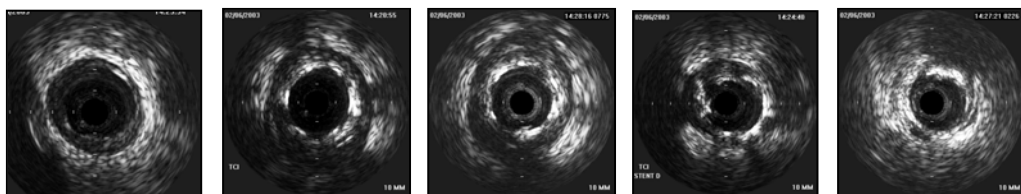
DA: descendente anterior, Cx: circunfleja, CD: coronaria derecha, TCI: tronco coronario izquierdo.

Todos los pacientes de nuestra serie reunían alguna condición de alto riesgo de reestenosis, tanto por sus características clínicas, como por el tipo de lesión coronaria candidata al tratamiento revascularizador percutáneo: diabetes, reestenosis intrastent, bifurcación mayor, lesiones largas y difusas, oclusiones crónicas, lesiones sobre tronco principal de rama izquierda y lesiones sobre injerto; el 52% de pacientes presentaban más de una condición de alto riesgo. (Tabla 4) (figura 1).

Figura 1.-



Estudio ultrasónico al seguimiento



TCI ostium Body bifurcación Ostium DA MLD DA

Imágenes angiográficas en proyección OAD (oblicua anterior derecha) de paciente diabético con lesión en TCI (tronco coronario izquierdo), que envuelve bifurcación DA-Cx (descendente anterior-circunfleja), tratado con stent de rapamicina orientado a DA. El estudio angiográfico y ultrasónico al seguimiento confirma el excelente resultado

Tabla 4.- Condiciones de alto riesgo

Diabetes	67 (47%)
Reestenosis intrastent	39
Bifurcación mayor	56
Lesiones largas y difusas	80
Oclusiones crónicas	37
TCI	20
Injerto	5

TCI: tronco coronario izquierdo

El tipo de lesión tratada fue en 39 casos lesiones reestenóticas sobre stent convencional previo, en 56 casos lesiones que envuelven una bifurcación mayor y lesiones largas y difusas en 80 casos. Fueron también tratadas 37 oclusiones crónicas (tiempo de oclusión superior a 1 mes), 20 lesiones localizadas en TCI y 5 lesiones sobre injerto vascular.

En pacientes con lesiones largas y difusas, fue implantado un único stent largo en 32 lesiones (40%), y fue precisa la implantación de múltiples stents en 48 lesiones (stents solapados en 33 lesiones y no solapados en 15 lesiones) (figura 2).

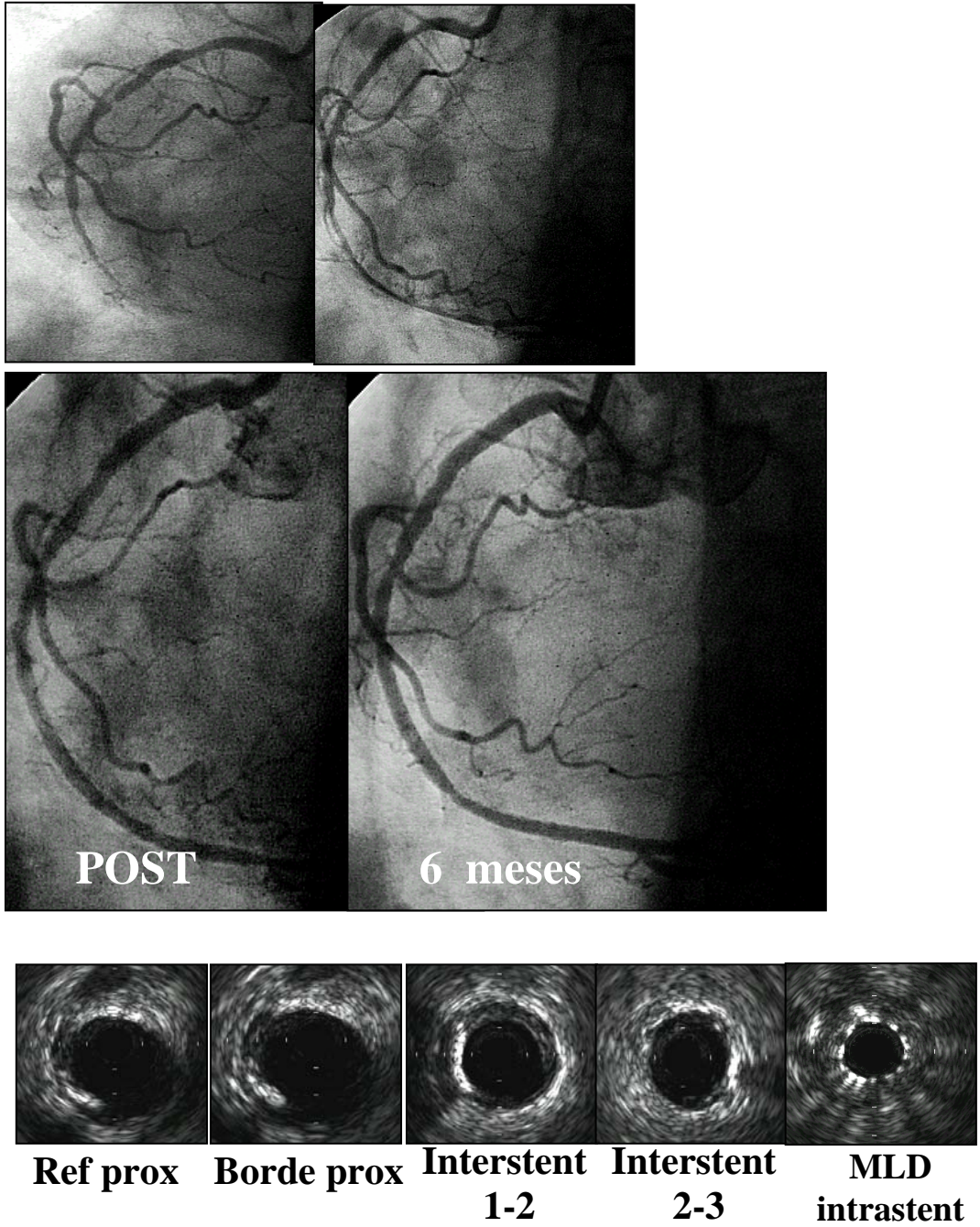
En caso de lesiones bifurcadas (figura 3) la estrategia de tratamiento se randomizó en simple y compleja:

-simple: 30 pacientes (54%)

-compleja: 26 pacientes (46%)

El stent de rapamicina fue implantado directamente en 85 casos, y con predilatación en 81 casos.

Figura 2.-



Ejemplo de buen resultado al seguimiento en paciente con oclusión larga de CD (coronaria derecha). Estudio angiográfico basal, tras tratamiento percutáneo y al seguimiento con proyecciones en OAI (oblicua anterior izquierda) y las imágenes ultrasónicas a diferentes niveles de la lesión demuestran la ausencia de crecimiento neointimal. MLD: mínimo diámetro de luz.

La media de presión en el inflado fue de 14 ± 2 atmósferas.

El diámetro medio de los vasos tratados fue $2,9\pm 0,8$ mm y la longitud media de las lesiones de 24 ± 14 mm. La longitud media cubierta por stents tras el procedimiento fue de 27 ± 15 mm y el número de stents utilizado por término medio en el tratamiento de las lesiones de $1,6\pm 2,4$.

En 84 pacientes (59%) fue necesaria la implantación adicional de stents convencionales en otras lesiones asociadas del árbol coronario.

En 47 pacientes (33%) fueron utilizados los inhibidores de las glicoproteínas IIb-IIIa como coadyuvantes al tratamiento (7 casos tirofiban y 40 casos abciximab), en aquellos casos en los que existía gran contenido trombótico o para prevenir cualquier evento coronario agudo durante el procedimiento.

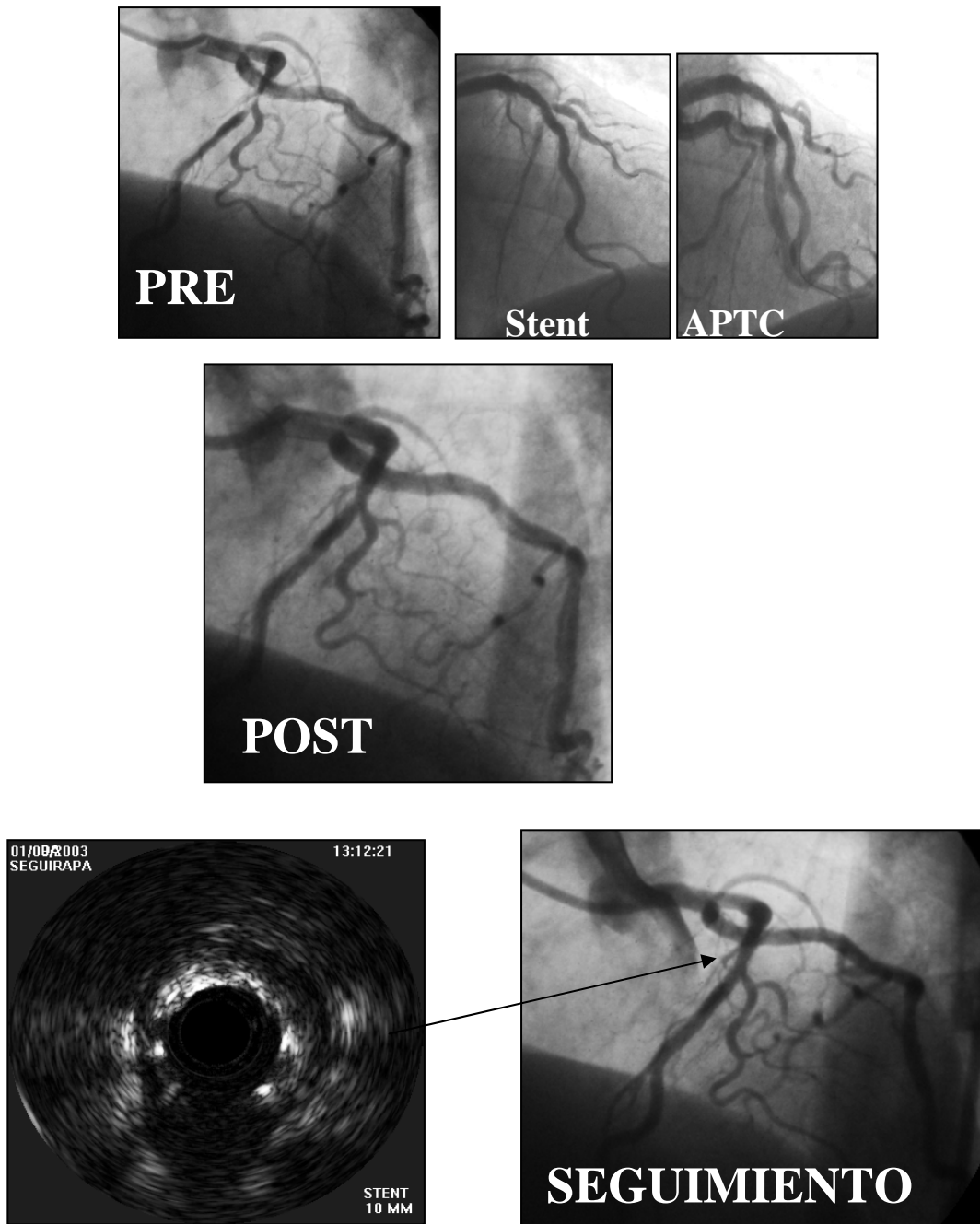
En todos los casos en los que la lesión se localizaba en el tronco de la coronaria izquierda se realizó estudio ultrasónico previo al tratamiento percutáneo.

En ninguno de los pacientes fue necesaria la utilización de soporte cardiopulmonar percutáneo.

El acceso arterial femoral fue sellado en el 100% de los casos con dispositivo Angio-seal®.

La tabla 5 resume algunos de los datos del procedimiento.

Figura 3.-



Ejemplo de éxito tardío en paciente con lesión crítica en bifurcación DA-D1 tratado percutáneamente con stent de rapamicina. Abreviaturas como figura 1.

4.3. Resultados inmediatos

4.3.1. Resultados angiográficos inmediatos

El diámetro mínimo luminal del vaso (MLD) aumentó de $0,77\pm 1,4$ mm a $2,73\pm 0,5$ mm tras el procedimiento. El porcentaje de estenosis pasó de $78\pm 18\%$ a $11\pm 9\%$. Se observó una ganancia de la luz media de $2\pm 1,5$ mm (tabla 6).

Tabla 6.- Hallazgos angiográficos inmediatos

	PRE	POST
MLD	$0,77\pm 1,4$	$2,73\pm 0,5$
% estenosis	78 ± 18	11 ± 9
ganancia inmediata	-----	$2\pm 1,5$

MLD: diámetro mínimo de la luz, PRE: previo a tratamiento, POST: posterior al tratamiento percutáneo

4.3.2. Éxito primario del procedimiento y complicaciones hospitalarias

Los resultados inmediatos y las complicaciones tras el procedimiento quedan resumidos en la Tabla 7.

Se obtuvo éxito primario en 97% de los pacientes. Cinco pacientes presentaron un infarto agudo de miocardio no Q, que cursaron sin repercusión clínica y fueron detectados por elevación enzimática en la analítica seriada realizada tras el procedimiento. En ningún caso se produjo oclusión trombótica subaguda del stent. En ningún paciente fue necesaria la

revascularización quirúrgica urgente tras el procedimiento y no hubo ninguna muerte en el seguimiento inmediato.

Las complicaciones hemorrágicas de la vía de abordaje fueron en todos los casos menores, pequeños hematomas inguinales en 2 casos y pseudoaneurisma femoral en 1 caso, que se caracterizó por la aparición de tumoración dolorosa pulsátil con soplo local.

Tabla 7.-Éxito primario y eventos inmediatos

Éxito primario	162 (97%)
IAM	5 (3%)
Cirugía	0 (0%)
Muerte	0 (0%)
Complicaciones inguinales mayores	0 (0%)

IAM: infarto agudo de miocardio

4.4. Resultados al seguimiento

4.4.1. Eventos mayores al seguimiento

El periodo de seguimiento clínico ha sido de 22 ± 6 meses.

Los eventos mayores (infarto agudo de miocardio, necesidad de revascularización del vaso tratado y muerte) ocurrieron en un total de 16 casos. Hubo necesidad de revascularizar a 23 pacientes (16%) durante el seguimiento: en 16 casos se trató de reestenosis de vasos revascularizados previamente con stent de rapamicina, en 5 pacientes se trató de lesiones previamente revascularizadas con stent convencional y en otros 2 pacientes por progresión de enfermedad arteriosclerótica en otra zona del árbol coronario sin revascularización percutánea previa. El 88% de nuestros pacientes cursaron libres de eventos mayores (revascularización vaso diana, infarto agudo de miocardio y muerte) al seguimiento.

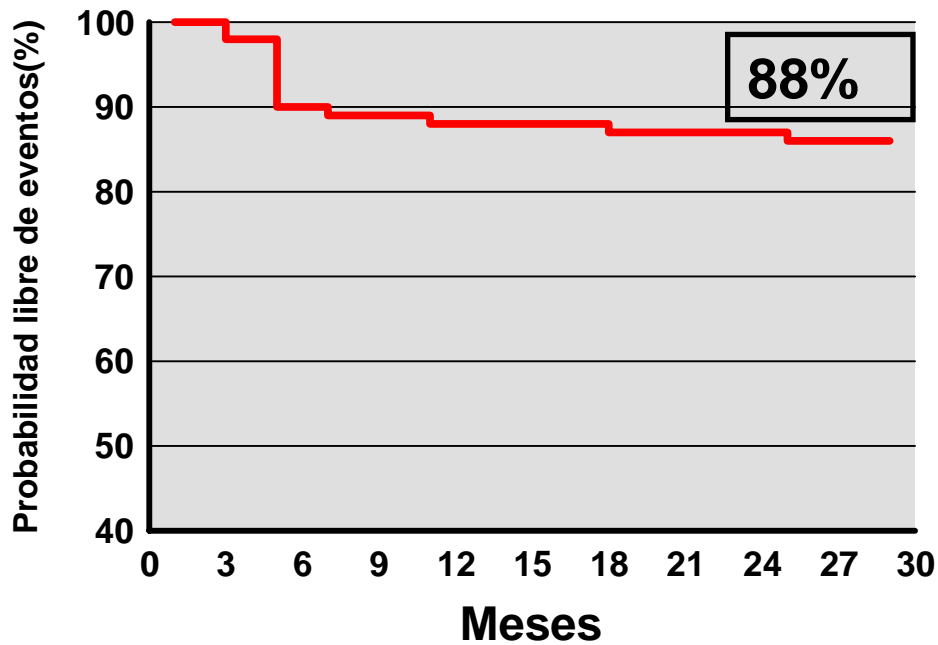
La figura 4 muestra la revascularización percutánea de una oclusión de DA, que cursó libre de eventos al seguimiento.

Los eventos al seguimiento quedan resumidos en la tabla 8 y la curva de supervivencia libre de eventos queda reflejada en la gráfica 1.

Tabla 8.- Eventos mayores al seguimiento

	INMEDIATOS	SEGUIMIENTO
IAM	5	0
Cirugía	0	0
Muerte	0	0
Revasc. tardía:		
rapamicina	-	16
convencional	-	5
progresión enf.	-	2

Gráfica 1.- Curva libre de eventos



4.4.2. Resultados angiográficos al seguimiento:

Se realizó reevaluación angiográfica en el 100% de nuestros pacientes a los 6±2 meses de seguimiento. En 3 pacientes se realizó más precozmente por recurrencia clínica.

El mínimo diámetro de la luz al seguimiento (MLD) fue de 2,43±0,66mm y el porcentaje de estenosis de 20±19%. La pérdida luminal tardía fue 0,30±0,6mm.

La tabla 9 resume los resultados angiográficos al seguimiento y los gráficos 2 y 3 muestran la evolución seriada del porcentaje de estenosis y mínimo diámetro de luz, respectivamente.

Tabla 9.- Resultados angiográficos

	PRE	POST	SEGUIMIENTO
MLD (mm)	0,7±1,4	2,73±0,5	2,43±0,66
% ESTENOSIS	78±18	11±9	20±19

MLD: mínimo diámetro de luz

Gráfico 2.- Evolución del porcentaje de estenosis

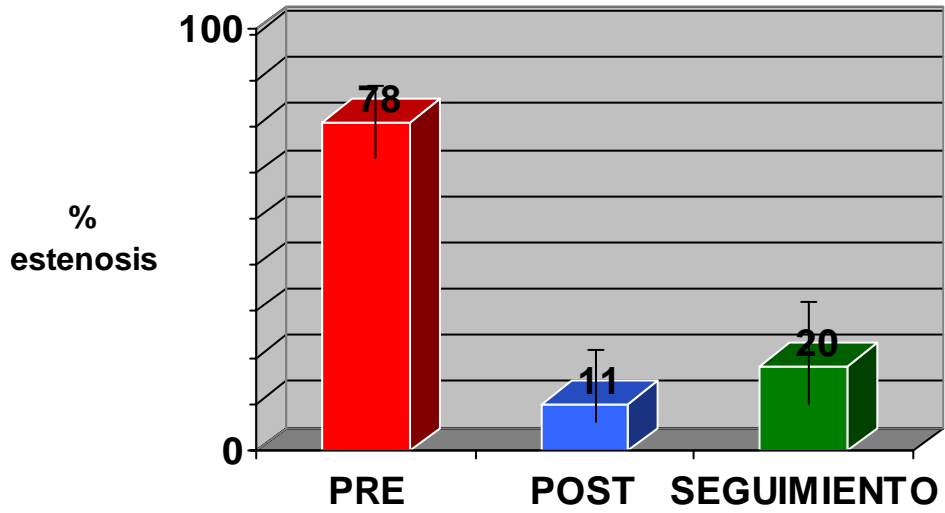


Gráfico 3.- Evolución seriada del MLD

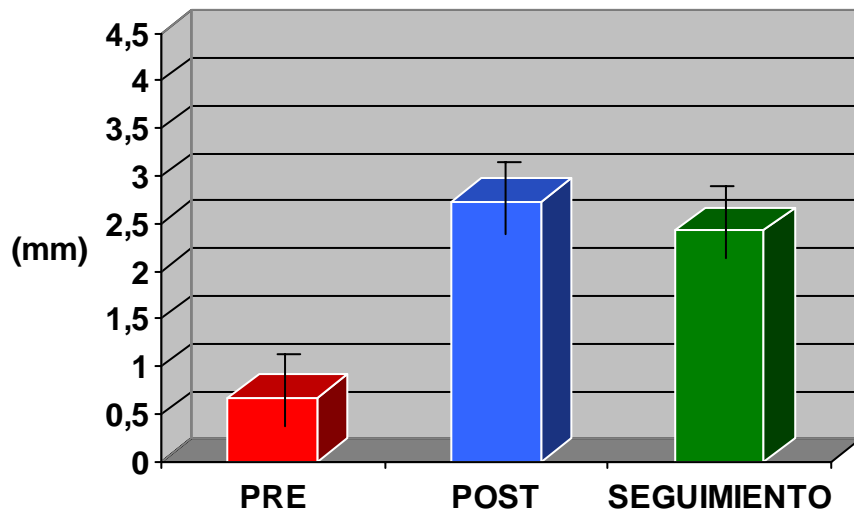
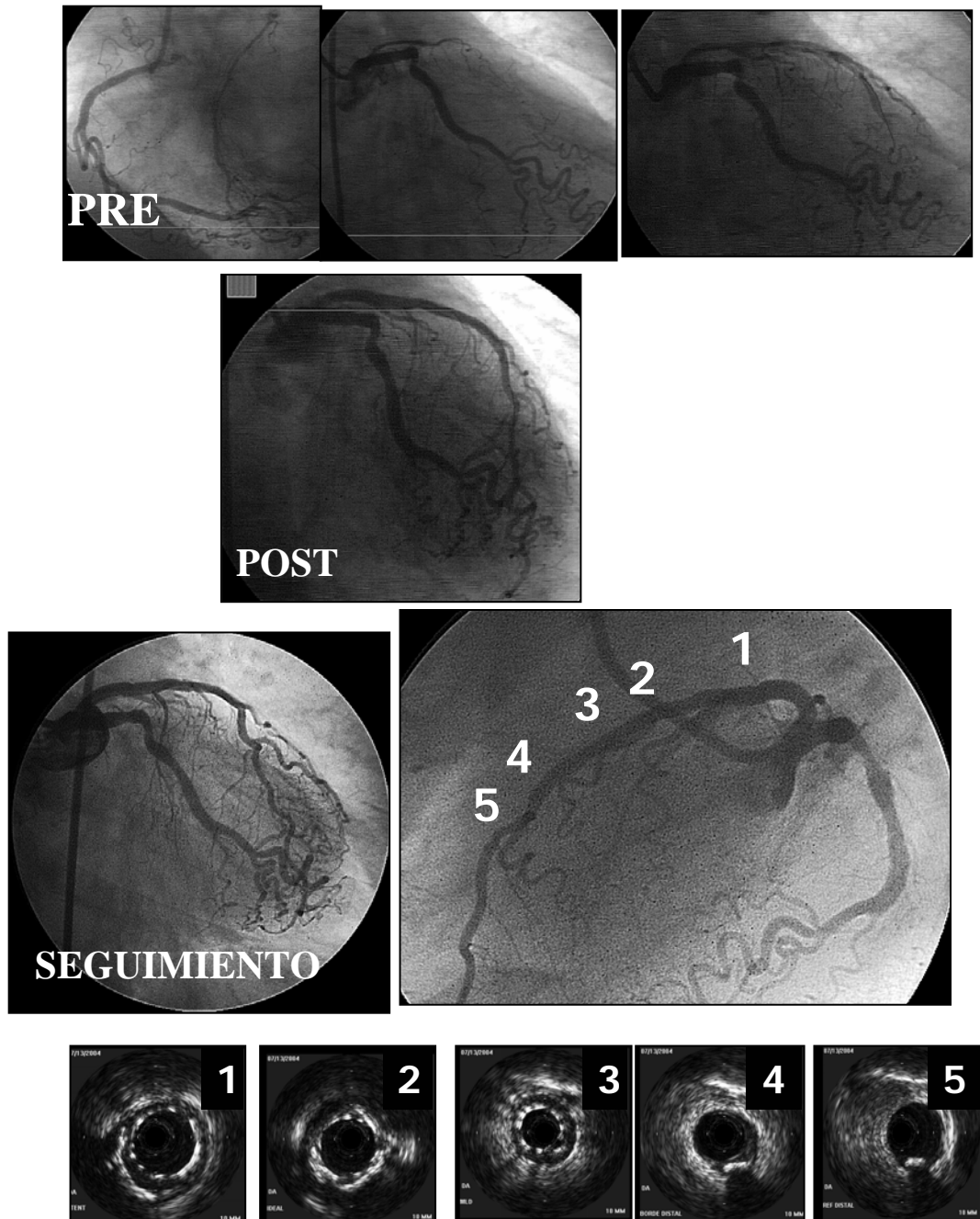


Figura 4.-



Oclusión larga de DA, tratada con stents de rapamicina. Las imágenes angiográficas con proyecciones en OAD de DA demuestran la oclusión y la visión en OAI de la CD, la presencia de heterocolaterales. Tras la implantación del stent de rapamicina se observa un excelente resultado angiográfico. El estudio angiográfico al seguimiento con proyecciones en OAD y lateral objetivan éxito tardío y en el estudio ultrasónico observamos ausencia de proliferación neointimal en todo el segmento tratado. Abreviaturas como en figura 1 y 2.

4.4.3. Resultados ultrasónicos al seguimiento

4.4.3.1. Hallazgos cuantitativos

Los hallazgos cuantitativos obtenidos en el estudio ultrasónico de la serie global, subgrupos de reestenosis y éxito tardío, se presentan en las figuras 5a, 5b y 5c.

Como observamos en la figura 5a, el área neointimal a nivel del segmento estentado, incluso a nivel de la zona de menor diámetro de luz, es muy inferior a la objetivada en las zonas adyacentes no cubiertas por stent. A pesar de ello, el área de la luz en el segmento estentado es inferior a las zonas adyacentes proximal y distal. Este hallazgo sugiere un cierto grado de inexpansión o retroceso elástico al seguimiento del stent.

Al seguimiento, 16 pacientes han cursado con reestenosis, el estudio ultrasónico de las lesiones estenóticas ha permitido observar 2 patrones diferentes de reducción de luz, en 7 pacientes el mecanismo responsable de reestenosis ha sido la proliferación neointimal, en otros 7 se ha objetivado constricción del stent. Como queda reflejado en la tabla 10, en este grupo de pacientes la arteria se encuentra muy calcificada con una lámina elástica externa y un área del stent de bajo calibre y escaso crecimiento neointimal. Por el contrario, las reestenosis por proliferación demuestran un aumento significativo del área y del grosor neointimal. En un paciente se observó una reestenosis de tipo mixto (constricción+proliferación). Un paciente presentó una trombosis subaguda del stent al seguimiento.

Los hallazgos cuantitativos de los pacientes con patrón proliferativo y constrictivo quedan reflejados en la tabla 10.

Analizando los datos cuantitativos obtenidos en la serie global llama la atención que el grosor neointimal en el borde proximal del stent es mayor que el observado en el segmento de referencia proximal; sin embargo, el área de la luz a nivel del borde proximal del stent es la esperable teniendo en cuenta elafilamiento del vaso. Este comportamiento “paradójico” se consigue por un ensanchamiento de la lámina elástica externa a nivel del borde proximal (EEL referencia proximal 19 ± 7 frente a EEL en borde proximal $19,5\pm 6,4$). Este hallazgo sugeriría un crecimiento neointimal exagerado del borde neointimal, que es compensado por la arteria con un remodelado favorable. No obstante, estos hallazgos no se observan en el borde distal.

Tabla 10.- Comparativa de resultados de ultrasonografía por tipo reestenosis

	proliferación (n=7)	constricción (n=7)	P
Área LEE (mm²)	20±11	10,2±8	ns
Área stent (mm²)	7,68±4	3,6±2,2	ns
Área luz (mm²)	2,8±0,75	3,5±1,7	ns
Área nointimal (mm²)	6,3±2,5	0,7± 0,8	0,05
Grosor neontimal (mm)	0,95±4	0,17±0,1	0,05

LEE: lámina elástica externa

4.4.3.2. Hallazgos cualitativos

El patrón ultrasónico más habitual en el seguimiento fue la aparición de una lámina fina, en ocasiones imperceptible, cubriendo el stent (n=151; 91%). Por el contrario, en los bordes se observó una íntima engrosada, con “remodelado positivo” y una luz amplia (Figura 6).

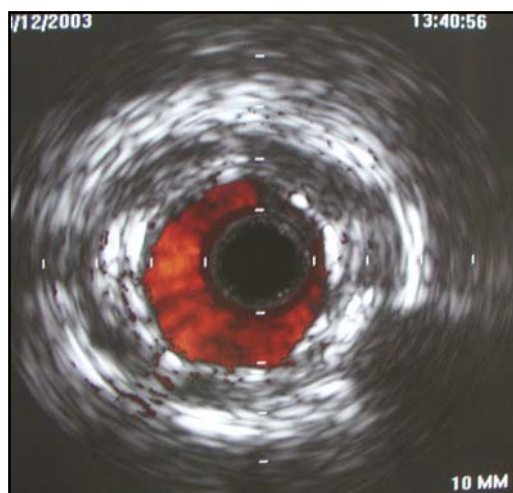


Figura 6.- Estudio ultrasónico al seguimiento en el que se muestra fina lámina intimal recubriendo el stent de rapamicina

Dos hallazgos fueron objetivados en el estudio ultrasónico al seguimiento, por un lado el fenómeno de aposición inadecuada del stent en 13(8%) casos, ésta mal posición ha sido siempre focal (figura 7). En 2 (1%) pacientes observamos una pequeña formación aneurismática no visible en el estudio angiográfico (figura 8). En ningún caso la presencia de dichas formaciones se ha relacionado con trombosis tardía del stent ni con eventos cardiacos mayores al seguimiento.

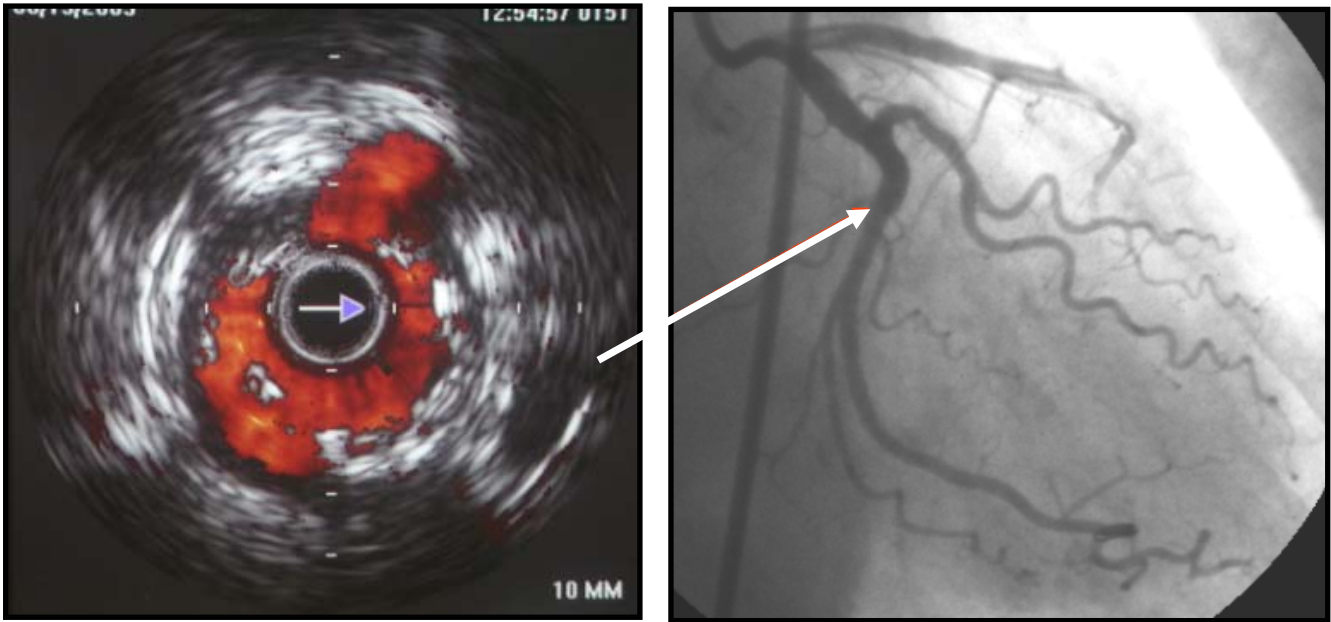


Figura 7.- No aposición

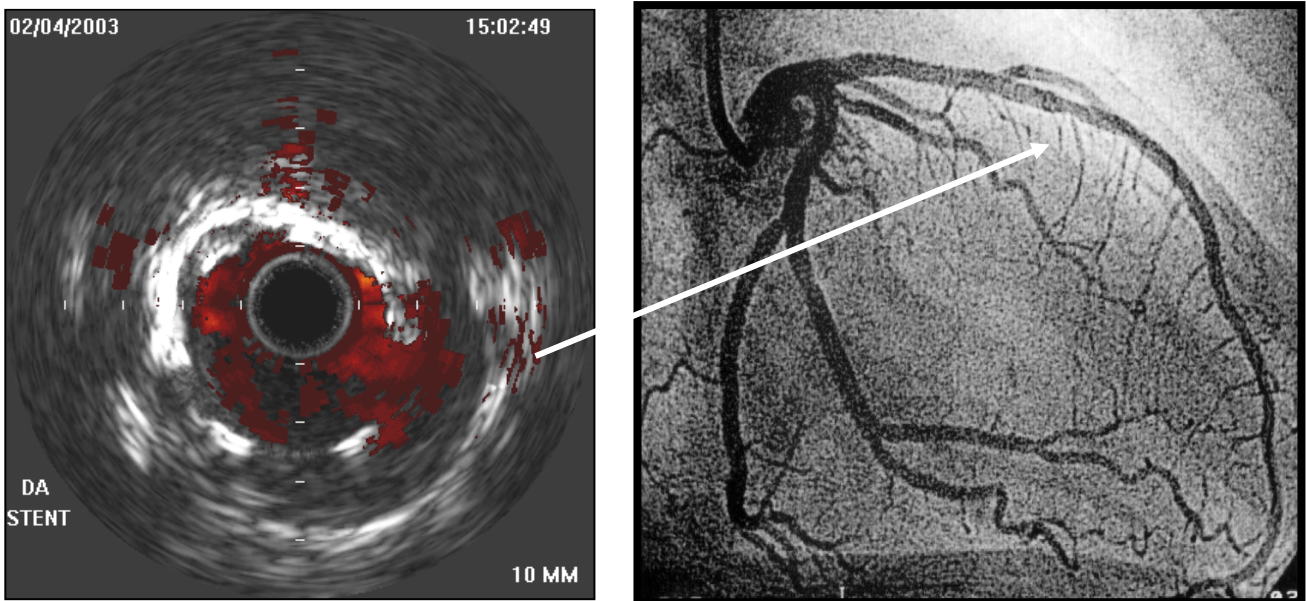


Figura 8.- Formación aneurismática identificada en el estudio ultrasónico al seguimiento, que no fue visible en el estudio angiográfico.

4.5. Reestenosis

En nuestra serie se han detectado un número de 16 reestenosis, entendida como reducción angiográfica de la luz >50% al seguimiento, lo que supone un 9% de las lesiones tratadas. El tiempo de detección fue precoz en 13 pacientes (6±1 meses; 4-7) y tardía en 2 pacientes (10±3 meses; 8-14).

De las 16 reestenosis objetivadas al seguimiento, 2 eran reestenosis intrastent, 4 bifurcaciones, 7 lesiones largas y difusas, 2 oclusiones crónicas y 1 lesión en injerto coronario.

En cuanto a la ubicación de las lesiones reestenóticas: 9 lesiones (56%) se localizaron en DA, 4 (25%) lesiones en CD, 2 (13%) en Cx y 1 (6%) en injerto coronario.

Tabla 11.- Comparativa entre grupo reestenosis y éxito tardío.

	Reestenosis (n=16)	Éxito tardío (n=150)	P
Edad (años)	60±10,3	61±10,3	ns
Mujer (%)	5 (29%)	26 (17%)	ns
Factores de riesgo:			
Diabetes	10	71	ns
HTA	7	68	ns
Dislipemia	10	69	ns
Tabaco	6	63	ns
Clínica:			
Estable	1	15	ns
Inestable	15	135	ns

HTA: hipertensión arterial

Tabla 12.- Comparativa entre grupo reestenosis y éxito tardío.

	Reestenosis (n=16)	Éxito tardío (n=150)	P
FE (%)	55±14	59±13	ns
Longitud lesión	29,5±12,6	23,7±13,8	ns
MLD	0,62 ±0,52	0,67±0,6	ns
Diám.referenc.	3,1±0,53	3,0±0,45	ns

FE: fracción de eyección, MLD: mínimo diámetro de luz

Comparando los grupos que han presentado una reestenosis al seguimiento y aquellos que presentaban un éxito tardío de la lesión estudiada, no se han observado diferencias significativas, en ninguno de los parámetros estudiados: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, datos del procedimiento (tablas 11,12 y 13).

Tabla 13.- Comparativa entre grupo reestenosis y éxito tardío.

	Reestenosis (n=16)	Éxito tardío (n=150)	P
Presiones inflado	14,8±1,7	14,4±1,7	ns
Nº stent/lesión	1,47±0,7	1,45±0,7	ns
Longitud stent	32,8±13,4	26,7±14,8	ns
Diámetro stent	3,0±0,45	2,96±0,4	ns
Ganancia inmediata	2,16±0,8	1,9±1,61	ns
MLD post	0,46±0,11	0,46±0,37	ns

MLD post: mínimo diámetro de luz tras tratamiento

4.5.1. Patrones de reestenosis angiográfica

La reestenosis focal (longitud < 10mm) en intrastent fue el patrón angiográfico más habitual (n=11) (anexo pág.1-6,8-14).

Hubo 2 reestenosis difusas (anexo pág 7 y 16) y una bifocal (anexo pág 15).

En 4 pacientes la reestenosis se localizó en los bordes del stent (3 en el borde proximal, 1 en el borde distal) (anexo pág.1,8,11,14) (tabla 14).

4.5.2. Patrones de reestenosis ultrasónica

Como ya ha sido comentado previamente, al seguimiento fueron estudiadas ultrasónicamente todas las lesiones reestenóticas, objetivándose diferentes patrones: proliferativo en 7 casos (anexo pág 1,3,4,6,10,11,15), constrictivo o por “derrumbamiento” del stent por importante calcificación del vaso tratado, en 7 casos (anexo pág 2,5,8,9,12,-14) y patrón mixto en 1 caso (anexo pág 7).

En el seguimiento detectamos 1 caso de trombosis subaguda tardía, a los 18 meses (anexo pág 16).

Todas las reestenosis obtenidas se presentan iconografiadas en el anexo 1. Tabla 14 resume las características angiográficas y ultrasónicas de las reestenosis.

Tabla 14.- Caracterización de reestenosis

Extensión: Focal	14
Difusa	2
IVUS: proliferativa	7
constrictiva	7
mixta	1
Localización: bordes	4
in-stent	12
IVUS: patrón reestenosis ultrasónica	

5. DISCUSIÓN

Si el primer hito de la cardiología intervencionista coronaria fue el desarrollo y la introducción del balón de dilatación coronaria por el doctor Andreas Gruentzig, en 1977, y el segundo hito la introducción de las prótesis intracoronarias o stents a principios de la década de los 90, la aparición de los stents recubiertos de fármacos en el año 2001, constituye, sin duda, el tercer hito por cuanto supone la apertura de expectativas de control del fenómeno de reestenosis. Las intervenciones coronarias percutáneas son, en la actualidad, la forma más frecuente de revascularización coronaria, y se confirman como una alternativa a la cirugía para casi el 95% de las lesiones. Los avances técnicos y farmacológicos de los últimos años han permitido que la revascularización percutánea ofrezca unos buenos resultados, tanto en seguridad como en beneficio clínico a medio y largo plazo. Se ha conseguido una disminución de la morbimortalidad, estableciéndose en un 0,5-1% la mortalidad, un 1-5% el infarto agudo de miocardio y en menos del 0,5% la necesidad de cirugía urgente. Desde el inicio las 2 complicaciones fundamentales de la angioplastia han sido la oclusión coronaria y la reestenosis. La oclusión se ha reducido con la aplicación del stent, su implantación a altas presiones⁽¹⁷⁷⁾ y el uso de heparina de bajo peso molecular, fármacos antiplaquetarios e inhibidores de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa, mientras que la limitación fundamental de esta terapia sigue determinada por el fenómeno de reestenosis y la consiguiente necesidad de revascularización a medio plazo.

El stent convencional evita sólo uno de los componentes de la reestenosis, el retroceso elástico de la pared arterial después de su dilatación con el balón, pero no puede evitar, incluso en algunos casos lo exagera, otro importante mecanismo de reestenosis, la proliferación de la neointima. De hecho, en algunos pacientes como los diabéticos o en los que presentan lesiones con alto riesgo de reestenosis como lesiones en bifurcaciones,

lesiones largas, oclusiones crónicas..., la tasa de reestenosis tratada con stent llega a ser del 30-40%.

Para luchar frente al fenómeno de la reestenosis se desarrollaron varios tipos de estrategias: la braquiterapia intracoronaria, la farmacología y los stents liberadores de fármacos antiproliferativos. Aunque estas estrategias son muy diferentes, su objetivo es el mismo: inhibir la proliferación neointimal tras la angioplastia coronaria, que es el sustrato fisiopatológico común a la reestenosis intrastent.

En diferentes estudios^(164,167) se ha demostrado que los stents recubiertos de rapamicina producen una menor proliferación neointimal, reestenosis angiográfica, necesidad de nueva revascularización y eventos cardiacos mayores y una mayor supervivencia libre de eventos que los stents convencionales. La mayoría de los estudios publicados excluyen el estudio ultrasónico, que a nuestro juicio supone una herramienta de valor incalculable para comprender los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en el proceso de reparación de la pared cuando la rapamicina se libera de estos stents. Sin duda alguna, es el método diagnóstico de elección, ya que permite valorar con exactitud el área del stent y el grado de proliferación neointimal.

Este estudio, por lo tanto, permite conocer el comportamiento de los stents de rapamicina frente a lesiones de alto riesgo de reestenosis.

5.1. Selección de pacientes

En un futuro más bien cercano, la gran mayoría de las intervenciones transluminales coronarias se realizarán con el implante de stents recubiertos de fármacos. Sin embargo, hasta que esto sea una realidad disponemos de un limitado número de stents recubiertos para implante. Por lo tanto, es razonable un uso selectivo de estos nuevos stents, implantándolos en aquellos pacientes que en términos absolutos vayan a obtener un mayor beneficio clínico. En nuestra experiencia, la reestenosis en el tratamiento con stents convencionales en lesiones de bajo riesgo se sitúa en torno al 10%, porcentaje que, a nuestro juicio, puede ser asumido y que en la actualidad no justificaría el uso de stents recubiertos en este tipo de lesiones.

Al realizar la selección de pacientes que serán revascularizados con el stent de rapamicina, debemos considerar tanto sus características clínicas como las particularidades anatómicas de las lesiones tratadas. Parece razonable pensar que los pacientes diabéticos son una población que, por su alta tasa de reestenosis en la angioplastia con stent convencional, se puede beneficiar de estos nuevos dispositivos. Pero, además de esta población, las lesiones coronarias complejas con una alta tasa de reestenosis a priori, con stents convencionales, forman otro gran grupo donde el beneficio del stent recubierto puede ser mayor. Con mucha frecuencia, ambos factores coinciden en los pacientes con cardiopatía isquémica revascularizados percutáneamente.

Desde la disponibilidad del stent Cypher®, nuestro trabajo ha estado encaminado a valorar su eficacia en este grupo de pacientes con lesiones con alto riesgo de reestenosis: bifurcaciones, largas, reestenosis..., un 52 %

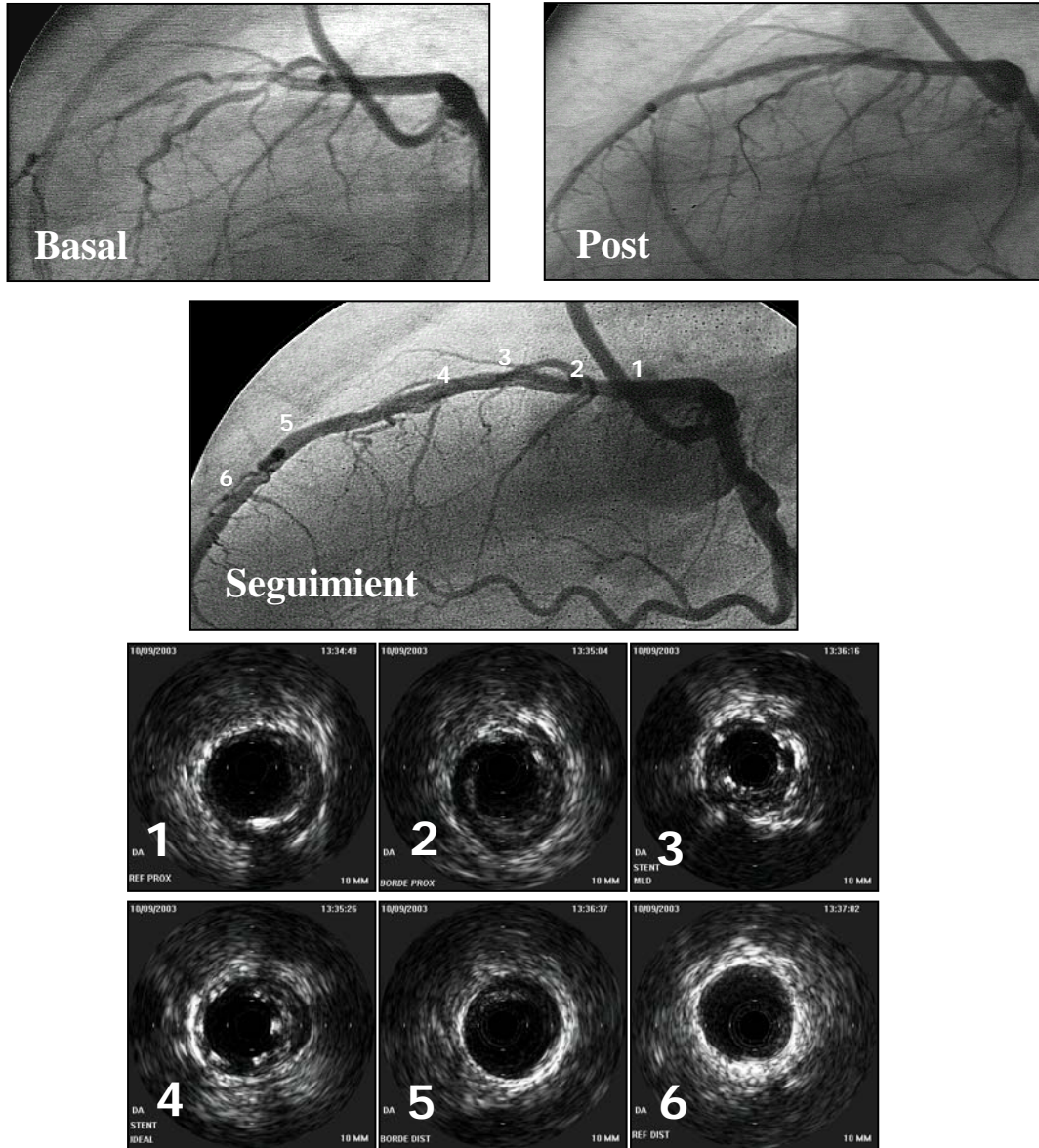
de nuestros pacientes presentaban varias condiciones de alto riesgo (figura 9).

5.2. Valoración de principales estudios y comparación con nuestra serie

El estudio RAVEL⁽¹⁶⁴⁾ fue el primero aleatorizado con stents recubiertos de fármacos e incluyó a 238 pacientes con lesiones de novo, no complejas. La longitud media de las lesiones tratadas fue de 9,4 mm y sólo hubo un 16% de diabéticos en el grupo tratado con rapamicina. A los 9 meses de seguimiento no se observó ningún caso de reestenosis angiográfica en el grupo de 120 pacientes que recibieron stent de rapamicina frente al 27% de reestenosis que se presentó en el grupo tratado con stent convencional. Estas lesiones “ideales” incluidas en el estudio RAVEL difieren notablemente de la práctica habitual de los laboratorios de hemodinámica, y los estudios SIRIUS⁽¹⁶⁷⁾ y New-SIRIUS han aportado información acerca del comportamiento del stent BX-Velocity recubierto de rapamicina en un escenario menos favorable.

El estudio SIRIUS⁽¹⁶⁷⁾ incluyó a 1101 pacientes aleatorizados a recibir un stent BX-Velocity recubierto de rapamicina o stent BX-Velocity convencional. Se incluyeron lesiones de hasta 30 mm, con una longitud media de 14mm, y en un 28,5% se solaparon stents y se utilizaron 1,4 stents/paciente. El 24,6% de los pacientes incluidos eran diabéticos. A los 9 meses hubo una tasa de reestenosis intrastents del 3,2% en el grupo de rapamicina y del 35,4% en el grupo control ($p < 0,001$). La tasa de reestenosis del segmento tratado se incrementó hasta el 8,9% en el grupo tratado con rapamicina (36,3% en el grupo control; $p < 0,001$) debido a una reestenosis del 5,9% en el borde proximal del stent (8,1% en el grupo

Figura 9.-



Estudio angiográfico y ultrasónico de oclusión de DA, en paciente diabético tratada con stents de rapamicina. La proyección en OAI +90 basal evidencia la oclusión larga de DA, la arteria es recanalizada y tratada con stents liberadores de rapamicina, con buen resultado posterior. Al seguimiento el estudio angiográfico muestra excelente resultado, que es confirmado con el estudio ultrasónico. En la figura se observan cortes ultrasónicos a diferentes niveles de DA. Abreviaturas como figura 1 y 2.

control; $p=ns$). El objetivo final primario, definido como revascularización del vaso tratado, muerte e infarto de miocardio, fue del 8,6% en el grupo de rapamicina y del 21% en el grupo control ($p<0,001$). En un seguimiento clínico a los 12 meses, el beneficio continúa siendo significativo en el objetivo final primario (9,8 frente a 24,8%; $p<0,001$).

El estudio New-SIRIUS es el resultado de unir los datos de 2 estudios, el E-Sirius⁽¹⁷⁷⁾, realizado en Europa, y el C-Sirius⁽¹⁷⁸⁾, realizado en Canadá. En ambos estudios se aleatorizó a los pacientes a recibir un stent BX-Velocity recubierto de rapamicina o un stent BX-Velocity convencional. En el New-SIRIUS se analizaron a 452 pacientes. El diámetro medio del vaso fue menor en el New-SIRIUS que en el SIRIUS (2,57 frente a 2,80 mm), se implantaron con más frecuencia varios stents (46,5 frente a 35,1%) y se solaparon stents también con más frecuencia (35,4% frente a 28,5%). De nuevo se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con stent recubierto con rapamicina y el grupo control, pero el aspecto más interesante de este estudio es que, pese a presentar un perfil más desfavorable que en el estudio SIRIUS, la reestenosis angiográfica en el grupo de rapamicina fue del 5,1%.

Nuestra serie es un estudio observacional retrospectivo en el que se han incluido 143 pacientes tratados con un stent BX-Velocity recubierto de rapamicina. Se han incluido lesiones de hasta 90 mm, con una longitud media de 23 mm, y en un 20% de las lesiones se han solapado stents, utilizándose 1,45 stents/lesión. El 49% de los pacientes incluidos son diabéticos, porcentaje muy superior al de los estudios publicados. A los 6 meses se ha presentado una tasa de reestenosis del 9% (incluyendo reestenosis del borde proximal). El porcentaje de eventos al seguimiento, definidos como revascularización del vaso tratado, muerte o infarto de

miocardio, fue del 12% en nuestro grupo. En un seguimiento clínico a los 21±5 meses, el beneficio continúa siendo significativo (figura 10).

5.3. Seguridad

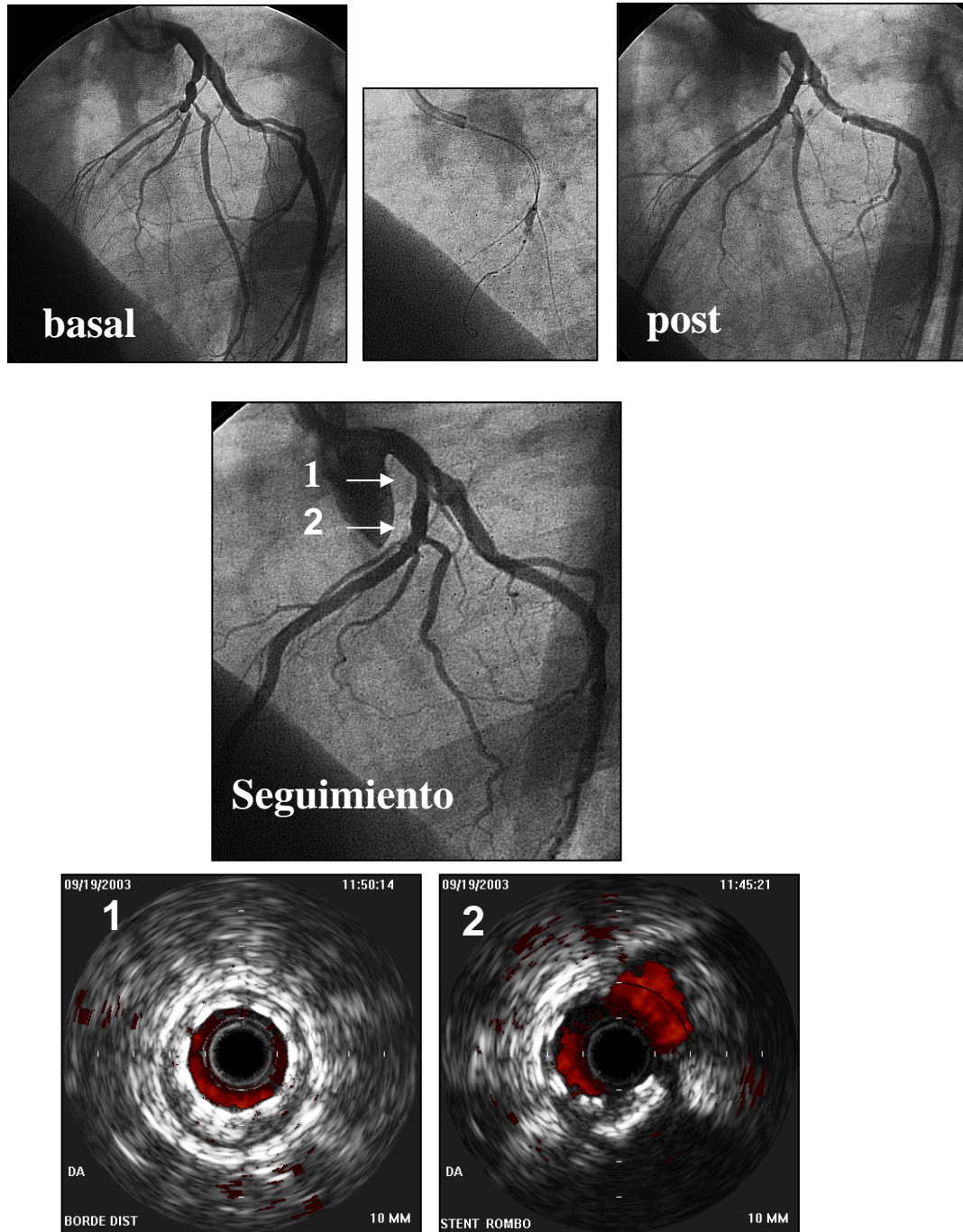
La eficacia de los stents recubiertos de rapamicina en la reducción de la reestenosis coronaria ha quedado demostrada en los múltiples estudios publicados en la literatura en los últimos años.

Pero, si la eficacia es importante, no es menos su seguridad. A este respecto, debemos mencionar varios apartados: las trombosis, las aposiciones incompletas, los aneurismas y la reestenosis de bordes.

5.3.1. Trombosis subaguda y tardía

La incidencia de trombosis tardía post-ACTP (después de un mes) en la era del tratamiento profiláctico con aspirina y ticlopidina o clopidogrel (durante 15 días a 1 mes) es inferior al 1-2%⁽¹⁷⁹⁾. Sin embargo, este fenómeno llegó a ser aparente e inesperadamente frecuente ya en las primeras series de pacientes tratados con radiación intracoronaria. Los pacientes tratados con braquiterapia intracoronaria presentaban un riesgo de hasta un 10% de oclusiones trombóticas tardías. Esto se atribuyó a un retraso en el proceso de neoendotelización postangioplastia y a la aposición incompleta del stent a la pared vascular. Ambos procesos son debidos a una eficaz inhibición de la proliferación de la neointima que induce la radiación⁽¹⁸⁰⁾. El mecanismo de acción de los stents liberadores de fármacos presentan un mecanismo de acción muy similar al de la braquiterapia y del mismo modo la inhibición de la proliferación neointimal inducida por la rapamicina podría condicionar que el material metálico del stent se encuentre persistentemente expuesto al torrente circulatorio con el

Figura 10



Éxito tardío de tratamiento de bifurcación a nivel de DA-D1, tratada con stents de rapamicina. El estudio angiográfico con proyección en OAI en el estudio basal muestra la severidad de la lesión sobre la bifurcación con oclusión de DA. Idéntica proyección tras el tratamiento evidencia un buen resultado, que persiste a los 6 meses de seguimiento como se muestra en la figura. El estudio ultrasónico muestra ausencia de proliferación neointimal a nivel del segmento tratado.

consiguiente riesgo de trombosis. Sin embargo, tanto en los estudios aleatorizados como en los registros, la incidencia de trombosis aguda, subaguda o tardía no es mayor que con los stents convencionales, que se cifra en el 1-2%⁽¹⁸¹⁾.

La Food and Drug Administration ratificó, en Noviembre del 2003, la seguridad y eficacia de los stents Cypher®, si se utilizan en las condiciones en las que fueron aprobadas en Abril del 2003: selección precisa de tamaño del stent; selección apropiada de los pacientes (pacientes con lesiones *de novo* de ≤ 30 mm de longitud y vasos de 2,5 a 3,5 mm); uso correcto de tratamiento antiplaquetario (3 meses postimplantación como mínimo) y, finalmente, el uso de técnicas adecuadas para la expansión del stent.

En nuestra serie no se ha presentado ningún caso de trombosis subaguda y hemos objetivado 1 caso de trombosis tardía (0,6%) (anexo pág. 16).

5.3.1.1. Tratamiento antiagregante

Cuando surgió el problema de la trombosis tardía en el tratamiento con radiación intracoronaria, el tratamiento más prolongado con clopidogrel minimizó esta complicación⁽¹⁸²⁾. Por dicha razón, desde el inicio de los estudios clínicos con los stents liberadores de fármacos se recomendó extender el tratamiento con clopidogrel más allá del primer mes que habitualmente reciben los pacientes tratados con stent convencional. Se trata de un razonamiento empírico, un tratamiento no basado en evidencia científica.

Las pautas actuales del tratamiento antiagregante varían según los estudios:

-RAVEL⁽¹⁶⁴⁾: AAS 100mg/día (indefinido) + clopidogrel 75 mg/día o ticlopidina 250 mg 2 veces/día durante 2 meses

-EU-SIRIUS⁽¹⁶⁷⁾ : AAS 325mg + Clopidogrel 75 mg/día durante 3 meses

-E-SIRIUS⁽¹⁷⁷⁾: AAS 100mg/día (indefinido) + Clopidogrel 75 mg/día o ticlopidina 250 mg/día durante 2 meses.

-C-SIRIUS⁽¹⁷⁸⁾: AAS 81-125 mg/día (indefinido) y Clopidogrel 75 mg/día durante 2 meses.

Otros estudios también mantienen tratamiento con doble antiagregación durante 2-4 meses, como en el estudio realizado por el grupo de Róterdam en la reestenosis intra-stent⁽¹⁸³⁾ tratadas con stents de rapamicina.

El estudio Research es un registro de 198 pacientes tratados con stent Cypher® en el que se estudió la incidencia de trombosis subaguda con el stent de rapamicina, observándose que era similar a la hallada con otros stents⁽¹⁸⁴⁾. En este registro se recomendó la doble antiagregación durante 6 meses en las lesiones más complejas.

En nuestra serie, el tratamiento antiagregante se realizó con Dalteparina 5000/12h + AAS 150 mg/día + Ticlopidina 250mg 2 veces/día durante el primer mes tras el tratamiento percutáneo. A partir de éste, se continuó tratamiento con AAS 150 mg/día (indefinido) + Clopidogrel 75mg/día durante un año. Según nuestra experiencia⁽¹⁸⁵⁾, esta asociación de dalteparina, AAS y ticlopidina, tras el intervencionismo percutáneo, elimina el riesgo de trombosis aguda del stent y reduce el riesgo de complicaciones hemorrágicas, frente a otras estrategias.

Sin embargo, a pesar de la doble antiagregación con AAS y clopidogrel durante 1 año, en nuestra serie se ha presentado 1 caso de trombosis tardía (anexo pág.16), que ocurrió a los 18 meses de implantación del stent y a los 5 meses tras suspender tratamiento con clopidogrel. Este episodio nos hizo plantearnos nuevamente el problema del tratamiento antiagregante. A este paciente, por supuesto, aconsejamos la doble antiagregación de forma indefinida tras la nueva revascularización percutánea.

En nuestra experiencia no hemos observado una mayor incidencia de hemorragias significativas ni reacciones alérgicas o hematológicas.

Estudios recientes demuestran que la antiagregación combinada durante un periodo de hasta un año comporta la reducción de eventos isquémicos en pacientes sometidos a angioplastia con o sin angina inestable como indicación⁽¹⁸⁶⁾.

5.3.2. Aposición inadecuada

En cuanto a la aposición inadecuada del stent, este no es un hecho infrecuente inicialmente, si la medida del stent utilizado no es la correcta o la expansión resulta inadecuada. Dado que los stents de rapamicina liberan sustancias antiproliferativas e inmunodepresoras y que, con ultrasonidos intracoronarios han podido observarse aposiciones incompletas tardías que no estaban inicialmente, se creyó que un remodelado positivo por debilitamiento de la adventicia podría ser la causa, y la trombosis tardía su consecuencia. A pesar de que la incidencia de aposiciones incompletas tardía es mayor con los stents de rapamicina (1,1% en el TAXUS IV frente a 8.5% del TAXUS II y 8.7% del SIRIUS), en ningún caso su presencia se ha relacionado con trombosis tardía del stent ni con eventos cardiacos

mayores⁽¹⁸⁷⁾. En nuestra serie hemos objetivado 13 casos (7,8%) de no aposición focal del stent (figura 8).

5.3.3. Formaciones aneurismáticas

La incidencia de formación aneurismática después de una ACTP, definida como aquella dilatación coronaria que excede en 1,5 veces el diámetro de referencia de los segmentos coronarios adyacentes angiográficamente normales, oscila entre 3,4 y un 5,4%, y en principio no se ha asociado al desarrollo de reestenosis angiográfica o a una evolución clínica desfavorable⁽¹⁸⁸⁾. La incidencia de formaciones aneurismáticas en stents recubiertos de drogas es similar a la de los stents convencionales (1 vs 4%; ns)⁽¹⁸⁹⁾. De modo similar a lo que ocurría con la aposición incompleta, la existencia de aneurismas no se correlaciona con la aparición de trombosis tardía del stent ni con eventos cardíacos mayores⁽¹⁸⁹⁾. En nuestro estudio hemos objetivado 2 casos (1,2%) de aneurismas, también focales (figura 9).

5.3.4. Reestenosis de bordes

La reestenosis intrastent relacionada con la hiperplasia neointimal tras la implantación del stent sigue siendo uno de los mayores problemas del intervencionismo percutáneo^(190,191). El daño inevitable debido al despliegue del stent añadido a la presencia de un cuerpo extraño metálico causa inflamación y una respuesta proliferativa⁽¹⁹²⁾. Estudios en animales han mostrado que esta reacción del organismo tras la angioplastia no sólo acontece en el interior del stent, sino también en los bordes y los segmentos de referencia. En la pasada década fueron ensayados entre otros, fármacos por vía sistémica así como procedimientos mecánicos para prevenir la hiperplasia neointimal intrastent, aportando resultados desalentadores⁽¹⁹³⁻

¹⁹⁵). En este contexto surgió la braquiterapia intracoronaria, que inicialmente aportó resultados esperanzadores⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁷⁾, aunque el entusiasmo inicial se vió limitado por la elevada proliferación en los bordes proximal y distal del stent^(198,199) que sucedía hasta en un 30% de los pacientes, llegando a ser un importante problema clínico.

Estudios cuantitativos volumétricos mediante ecografía intracoronaria demostraron que la ausencia de remodelado positivo, o incluso el desarrollo de un remodelado negativo junto al crecimiento de la placa aterosclerosa, eran los contribuyentes principales en la reducción de la luz vascular en ambos extremos del segmento irradiado, ya sea por medio de los sistemas de braquiterapia con catéter⁽²⁰⁰⁾ o bien por medio del stent radiactivo^(201,202).

La reciente llegada de los stents recubiertos de drogas inmunosupresoras generó ilusión en la cardiología, ya que los resultados de los estudios iniciales fueron muy alentadores. Sin embargo, el entusiasmo inicial se ha visto seguido por una preocupación razonable ante los hipotéticos efectos adversos de este tipo de stents. Uno de estos posibles efectos es el llamado efecto borde, que supuso una de las limitaciones más importantes de la braquiterapia.

En los estudios iniciales FIM⁽²⁰³⁾ y RAVEL⁽¹⁶⁴⁾, el efecto borde no fue analizado. Sin embargo, el estudio SIRIUS⁽¹⁶⁷⁾ (que incluía pacientes con lesiones más complejas que el RAVEL) puso de manifiesto un anormal porcentaje de reestenosis en el borde proximal del stent que contribuía notablemente a incrementar la reestenosis global en el grupo de rapamicina, planteando que podría deberse a defectos de la técnica (lesiones con el balón en el borde proximal) o a defectos en la liberación de rapamicina en dicha localización. Posteriormente en el estudio New-SIRIUS se objetivó

una reestenosis del borde proximal del stent del 2,1%. Esto fue atribuido a una técnica más cuidadosa, con el empleo de balones de pequeño tamaño para la predilatación, la utilización del stent directo en el 27% de los casos y la completa cobertura con stent de la zona predilatada, tratando con stent de “zona sana a zona sana” y limitando la postdilatación a la zona cubierta por el stent.

Estas observaciones han reiniciado la polémica del efecto borde en los stents recubiertos.

En nuestro estudio no hemos objetivado un porcentaje significativo de reestenosis a nivel de los bordes, sólo 4 de las 16 reestenosis han presentado afectación de los bordes (3 en borde proximal y 1 caso en borde distal) (anexo 1 pág 1,8,11,14). De hecho, el estudio ultrasónico ha demostrado una tendencia al remodelado favorable en el borde proximal.

5.4. Reestenosis

La incidencia de reestenosis en nuestra serie es del 9%. Esta es superior a la de la mayoría de las series publicadas^(164,167,177,178), probablemente debido a la mayor complejidad de las lesiones abordadas.

No hemos encontrado factores predictores de reestenosis, algo previsible, pues no se han incluido lesiones de bajo riesgo y la tasa de reestenosis es muy baja. En algunos estudios^(204,205), la longitud cubierta por stent ha resultado ser un factor predictor de reestenosis; en nuestra serie no hemos encontrado diferencias significativas en relación con la longitud del stent, aunque existe una cierta tendencia a aparecer reestenosis en lesiones muy largas (tabla 13). En cualquier caso, el diseño del estudio no permite analizar de forma correcta los factores predisponentes de reestenosis.

5.4.1. Patrones de reestenosis angiográfica

En el patrón de reestenosis con stent convencional, predominan los tipos difuso, proliferativo y oclusiones completas. Con los stents liberadores de fármacos el patrón de reestenosis es focal en el 87% de los casos, es decir la reestenosis intrastent es considerablemente menos agresiva que con los stents no cubiertos, y esto parece suceder por igual con el uso de sirolimus o placlitaxel^(203,204).

En nuestra experiencia, el porcentaje de reestenosis de tipo focal ha sido del 87,5%, y únicamente en 2 pacientes objetivamos una reestenosis de tipo difuso. Estos resultados apoyan la mayor “benignidad” de la reestenosis del stent de rapamicina (anexo pág. 1-6,8-14).

5.4.2. Patrones de reestenosis ultrasónica

Los patrones observados en el estudio ultrasónico de los 16 vasos reestenosados tras implantación de stents liberadores de rapamicina fueron: proliferativo en 7 casos (anexo pág 1,3,4,6,10,11,15), reestenosis por constricción, con “derrumbamiento” del stent en lesiones muy calcificadas, en 7 casos (anexo pág. 2,5,8,9,12,13,14) y mixto en 1 caso (anexo pág.7).

El asunto más controvertido es, sin duda, lo que hemos denominado reestenosis por constricción. Algunos estudios afirman que este tipo de reestenosis podría deberse a una inexpansión del stent en el momento de la suelta, a pesar del uso de altas presiones de inflado⁽²⁰⁵⁾. Nuestra opinión, sin embargo, difiere totalmente de estos grupos debido a que, aunque este estudio carece de estudio ultrasónico en el seguimiento inmediato (principal limitación del mismo), la imagen angiográfica en el post-tratamiento y al seguimiento se modifica, como queda reflejado en la abundante iconografía del anexo. Este patrón se observa siempre en coronarias con abundante material cálcico. El stent “Bx velocity” recubierto de sirolimus(Cypher®) está fabricado con acero inoxidable médico y su estructura metálica no parece suficientemente resistente para impedir que el calcio la “derrumbe” durante el proceso de curación. Parece razonable pensar, que si el soporte metálico aumentara su fuerza radial y resistencia a la fatiga, se evitarían las reestenosis causadas por este mecanismo.

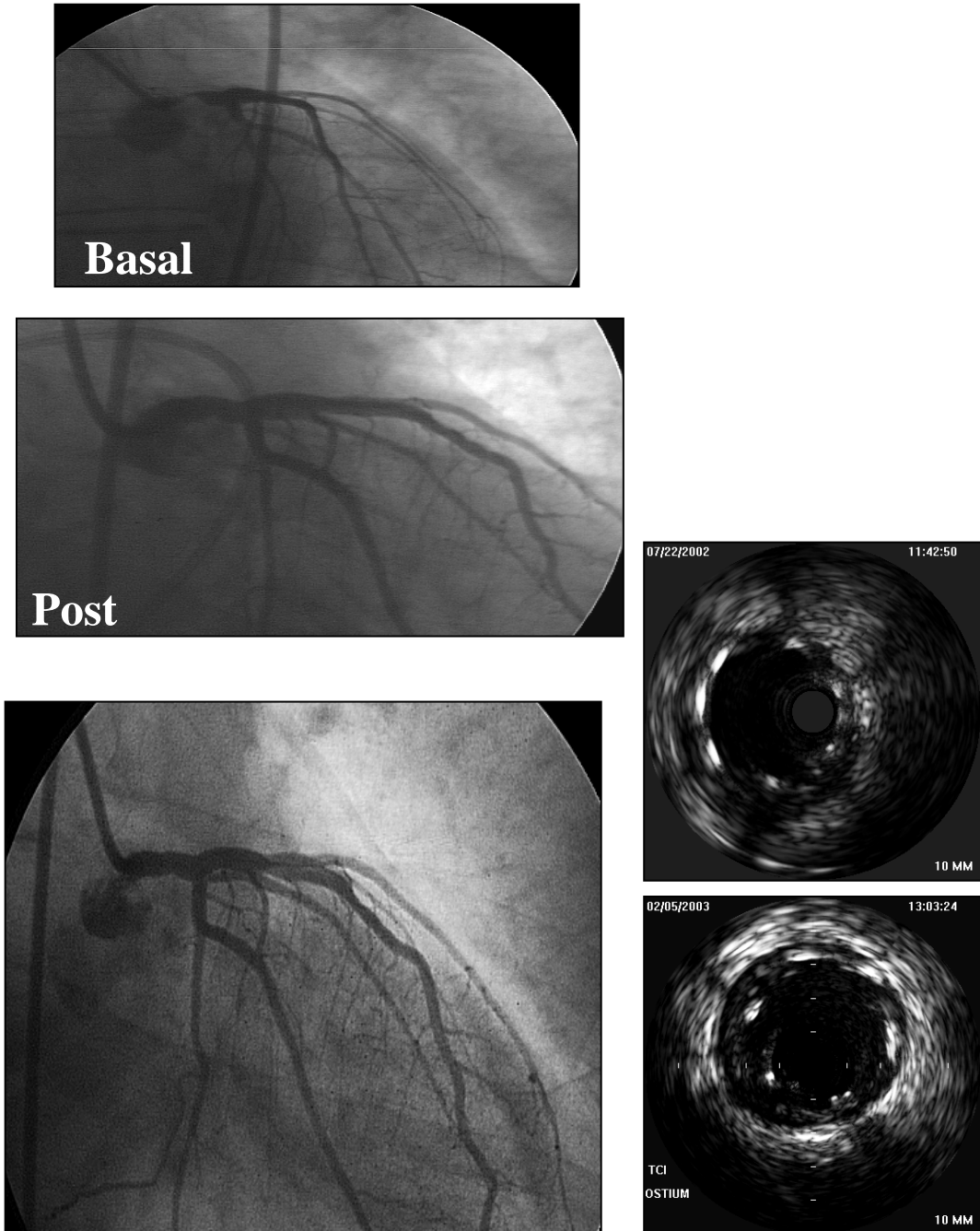
5.5. Seguimiento clínico

Con respecto a los resultados clínicos, la necesidad de revascularización del segmento tratado es de alrededor del 20% con los stents convencionales y de menos del 5% con los stents de rapamicina, además de ser independiente de las características lesionales, al igual que sucedía con la reestenosis angiográfica ^(164,167,177,178).

En cuanto a los eventos cardiacos mayores, de nuevo se obtienen tasas superiores al 20% para los stents convencionales y por debajo del 9% para los stents de rapamicina ^(164,167,177,178).

En nuestra serie la tasa libre de eventos fue del 88% (fig 11). En la fase hospitalaria se presentaron 5 casos de IAM no Q, que cursaron clínicamente asintomáticos y que fueron detectados por elevación enzimática en el control posterior al procedimiento percutáneo. En cuanto a la necesidad de revascularización tardía de la lesión, se han detectado 16 casos de reestenosis (9%), que han sido tratadas percutáneamente al seguimiento. En aquellos casos con reestenosis proliferativa se decidió implantar un nuevo stent de rapamicina, mientras que en las causadas por constricción se realizó dilatación con balón a alta presión. Ninguno de estos pacientes ha presentado recurrencia clínica al seguimiento.

Figura 11.-



Imágenes angiográficas seriadas en OAD, de paciente con lesión sobre TCI, que compromete ostium de DA. La lesión es tratada con un único stent recubierto de rapamicina orientado a DA. Las imágenes ultrasónicas al seguimiento muestran el stent bien expandido y la ausencia de proliferación neointimal.

5.6. Problema del paciente diabético

La relación entre diabetes y enfermedad coronaria está marcada por dos aspectos fundamentales: la alta incidencia de enfermedad coronaria en este tipo de pacientes y el peor pronóstico de ésta en los diabéticos respecto a los no diabéticos. Se estima que más del 50% de los adultos diabéticos tienen aterosclerosis coronaria significativa, una prevalencia 10 veces mayor que la de la población general, que se encuentra en torno al 2-4%⁽²⁰⁷⁻²⁰⁹⁾.

Se estima que un 15-25% de los pacientes en los que se indica angioplastia o cirugía coronaria son diabéticos^(208,209). El interés por la revascularización en el diabético no sólo se debe a que es un hecho frecuente, sino también a otros dos factores. El primero se relaciona con los resultados, tanto de la angioplastia como de la cirugía coronaria, que son peores en los diabéticos, y el segundo con la controversia existente acerca de la revascularización percutánea en los diabéticos con enfermedad multivaso⁽²¹⁰⁻²¹²⁾. Este subgrupo de pacientes es el único, dentro de la población general de pacientes con cardiopatía isquémica, en el que parecía que la revascularización percutánea se asociaba a una mayor mortalidad a largo plazo que la revascularización quirúrgica. Sin embargo, el progreso continuo que en el campo del intervencionismo coronario está aportando buenos resultados, incluso en subgrupos poco favorables como es el caso de los diabéticos.

El stent ha mejorado los resultados iniciales y a largo plazo, disminuyendo la incidencia de reestenosis en relación con la angioplastia convencional. Sin embargo, no ha logrado igualar los resultados a los no diabéticos: la tasa de reestenosis y la incidencia de acontecimientos a largo

plazo, aunque menores que con balón, siguen siendo altas y con unos resultados inferiores a los esperados.

Las alteraciones metabólicas, hematológicas y biológicas propias de los diabéticos probablemente participan en el complejo conjunto de mecanismos que se producen tras la agresión vascular y que se encuentran involucrados en la reestenosis⁽²⁰⁸⁾. En los diabéticos se ha podido demostrar, mediante estudios con ultrasonidos intravasculares, que la reestenosis se debe fundamentalmente a hiperplasia intimal, que es mayor que en los no diabéticos, tanto en la angioplastia con balón como con stent⁽²¹³⁾. Así pues, en los diabéticos coinciden dos factores que incrementan la hiperplasia intimal: su propia condición de diabéticos y la utilización del stent, por lo que su resultado final podría no ser tan favorable como en los no diabéticos. Esta hiperplasia incrementada del paciente diabético puede estar medida por la hiperinsulinemia, determinada por la resistencia a la insulina de los diabéticos tipo 2⁽²¹⁴⁾ y otras alteraciones metabólicas propias del diabético que involucran al sistema renina-angiotensina, alteraciones biológicas que induce la propia hiperglucemia. Otro mecanismo que actúa de forma importante es la mayor probabilidad de los diabéticos de desarrollar fenómenos trombóticos y oclusión de la lesión tratada. La hiperinsulinemia, las alteraciones lipídicas y las alteraciones de la actividad del PAI-1, muy frecuentes en los diabéticos, favorecen la progresión de aterosclerosis, la hiperplasia intimal y las alteraciones trombóticas⁽²⁰⁸⁾. Aunque queda mucho por conocer sobre la fisiopatología de la reestenosis en los diabéticos, la información disponible orienta a pensar que se producirían resultados más favorables si se consiguiera disminuir la hiperplasia intimal. La introducción de los stents recubiertos de fármacos recubiertos de drogas antiproliferativas abre una ventana esperanzadora para este subgrupo de pacientes en la lucha contra la reestenosis. Los pacientes diabéticos centran nuevamente la atención dentro de la comunidad científica que ansía que la

introducción de estos nuevos stents aporten una mejoría importante de los resultados en este subgrupo de población.

Aunque no hay estudios realizados exclusivamente en diabéticos, al analizar los estudios SIRIUS⁽²¹⁵⁾ y TAXUS IV⁽²¹⁶⁾, con un 25% de diabéticos, se observa que, aunque las tasas de reestenosis y revascularización tardía son claramente superiores a los no diabéticos las diferencias con los controles siguen siendo espectaculares a favor de los stents liberadores de fármacos, tanto en los tratados con medicación oral como con insulina.

Nuestra serie contaba con 67 pacientes diabéticos (47%), 10 de ellos presentaron reestenosis al seguimiento, lo que supone una tasa de reestenosis en este grupo del 15%, frente al grupo de los no diabéticos que presentaron una tasa del 8%; sin embargo comparando ambos grupos no se obtuvieron diferencias significativas en la tasa de reestenosis. Esto se correlaciona con los resultados obtenidos en otros trabajos publicados. A pesar de los buenos resultados obtenidos al seguimiento, hay que destacar que nuestra serie es una de las que mayor número de diabéticos cuenta de todas las publicadas hasta la fecha, a lo que se añade que las lesiones coronarias tratadas fueron anatómicamente de alto riesgo de reestenosis.

5.7. Cuestiones por resolver

Los resultados a largo plazo de estos nuevos stents no son conocidos. El más largo de los seguimientos publicados es de aproximadamente 2 años en una serie clínica y no se observaron nuevos eventos clínicos. Hay también otras cuestiones pendientes de resolver como, por ejemplo, conocer si el fármaco inhibe el crecimiento neointimal de manera permanente o simplemente retrasa su formación; conocer el efecto y la seguridad de los polímeros utilizados; determinar el mejor agente antiproliferativo y el papel de la dosis de fármaco liberado localmente. Otras cuestiones, como la eficacia en lesiones con alto riesgo de reestenosis o en pacientes de alto riesgo están siendo resueltas por estudios en curso y con los resultados obtenidos en nuestra serie, podemos confirmar la eficacia y seguridad de los stents de rapamicina para el tratamiento de este tipo de lesiones.

Aunque la utilización del nuevo stent recubierto permite reducir la tasa de reestenosis tras la primera intervención y, así la necesidad de revascularización, la utilización generalizada de stents recubiertos de fármacos con los precios actuales supondría un incremento en el global de recursos.

5.8. Perspectivas futuras

El control de la reestenosis va a provenir del uso de terapias que utilizan moléculas que actúan a través de alguno de los mecanismos implicados en el ciclo celular, fundamentalmente, interaccionando con los complejos kininas, complejos kinasadependientes de la ciclina y con sus inhibidores, sobre todo la familia INK4 y la familia KIP/CIP. Hasta el momento, la rapamicina y el taxol han sido los más estudiados y parecen aportar resultados parecidos, si bien otros agentes están bajo investigación y

serán probablemente utilizados (oligonucleótidos, antiinflamatorios, derivados de la sobreexpresión proteica, antiapoptóticos, reendotelizantes).

La combinación de los agentes anteriores junto a la modificación de las características de los materiales de los que están hechos los stents (stents cerámicos, stents poliméricos bioabsorbibles), podrían mejorar los resultados.

Aunque persisten incertidumbres que deberán ser resueltas antes de proceder a su aplicación generalizada, no cabe duda, que la llegada de los stents recubiertos de fármacos antiproliferativos ha marcado un antes y un después en la historia del intervencionismo percutáneo, y permite afrontar el problema de la reestenosis coronaria con mayor optimismo

5.9. Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones más importantes de nuestro estudio es la ausencia de estudio ultrasónico en el postratamiento inmediato. Esto implica por un lado, que no podamos afirmar y demostrar de modo científico la existencia de constricción del stent recubierto de rapamicina por la calcificación importante a nivel de la zona de implantación de la prótesis intracoronaria. Se podría pensar, que lo que en este trabajo calificamos de reestenosis constrictiva, se trataría efectivamente de una inexpansión del stent en el momento de la implantación, pero la imagen angiográfica del momento inmediato tras el tratamiento y las imágenes adquiridas al seguimiento (angiográfica y ultrasónicamente) nos hace pensar en que, ciertamente, se ha producido un “aplastamiento” de la estructura del stent que no ha podido soportar la tensión inducida por el calcio. Este aspecto podría hacernos pensar, como se ha comentado previamente, que mejorando la estructura y el perfil de los stent recubiertos

podríamos disminuir el número de reestenosis inducida por este método o de otra forma limitar la utilización de los actuales stents de rapamicina en lesiones sobre arterias muy calcificadas.

El hecho de ser un estudio retrospectivo no nos ha permitido controlar diferentes factores a priori, ni tener grupo control de pacientes tratados con stent convencional. De cualquier manera, en la actualidad la evidencia de que los stents de rapamicina presentan resultados superiores en términos de reestenosis frente a los stents convencionales es ya un hecho, y el propósito de este estudio ha sido fundamentalmente la descripción de los hallazgos ultrasónicos de los segmentos cubiertos por el stent cuando se ha completado el proceso de curación.

6. CONCLUSIONES

-Nuestros hallazgos confirman que las lesiones con alto riesgo de reestenosis pueden ser abordadas con éxito de forma percutánea mediante la implantación de stents recubiertos de rapamicina, presentando un curso hospitalario favorable y una baja incidencia de eventos clínicos al seguimiento.

-La revascularización percutánea de lesiones con alto riesgo de reestenosis con stents liberadores de rapamicina, presenta una tasa de reestenosis (9%) y necesidad de nueva revascularización a los 6 meses muy bajas.

-En nuestro grupo no se han hallado factores predictores de reestenosis al seguimiento. No han sido establecidas diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados entre grupo reestenosis frente a éxito tardío al seguimiento.

-El estudio ultrasónico de los segmentos tratados percutáneamente con stents recubiertos de sirolimus demostró al seguimiento en el mayor porcentaje de los casos una fina lámina neointimal que recubría al stent (90,6%). En un bajo porcentaje de lesiones se observaron formaciones aneurismáticas (1,6%) y casos de no aposición (7,8%).

-El estudio clínico, angiográfico y ultrasónico al seguimiento demuestra que la utilización de stents recubiertos de rapamicina es segura, presentando una tasa de trombosis subaguda al seguimiento muy baja (0,6%). Todos los casos de pseudoaneurismas y de no aposición fueron de tipo focal, y no

presentaron peor evolución al seguimiento. Estos hallazgos no fueron evidenciados en el estudio angiográfico.

-Según nuestra experiencia, la apariencia angiográfica de la reestenosis secundaria a stents recubiertos de rapamicina es predominantemente de tipo focal (87,5%) y se localiza en el interior del stent (75%). No hemos objetivado en nuestro estudio afectación de los bordes de forma predominante.

-Ultrasónicamente hemos diferenciado 2 patrones de reestenosis: proliferativo, por proliferación de la neoíntima durante la fase de cicatrización de la zona tratada, y constrictivo, por derrumbamiento del stent, en vasos con importante contenido cálcico.

-El estudio de ultrasónico de los bordes del stent parece indicar una tendencia al remodelado positivo a nivel del borde proximal.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fajin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: Clues for development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:758-769.
- 2.- Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular modeling and the restenosis problem. *Circulation* 1994; 89:2888-2891.
- 3.- Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilber JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53:627-632.
- 4.- Galbraith JE, Murphy ML, Desoyza N. Coronary angiogram interpretation: Interobserver variability. *JAMA* 1981; 240:2053-2059.
- 5.- Vlodaver Z, Frech. R, van Tassel RA, Edwards JE. Correlation of de antemortem coronary angiogram and the post mortem specimen. *Circulation* 1973; 47:162-168.
- 6.- Grodin CM, Dydra I, Pastgernac A, Campeau L, Bourassa MG. Discrepancies between cineangiographic and post-mortem findings in patient with coronary artery disease and recient myocardial revascularization. *Circulation* 1974; 49:703-709.
- 7.- Roberts WC, Jones AA. Quantitation of coronary artery narrowing at necropsy in sudden coronary death. *An J Cardiol* 1979; 44:39-44.
- 8.- Arnett EN, Isner JM, Redwood CR, et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: Comparision of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979;91:350-356.
- 9.- Isner JM, Kishel J, Kent KM, et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: Comparision of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979; 91:350-356 .
- 10.- Blackenhorn DH, Curry PJ. The accurady of arteriography and ultrasound imaging for atherosclerosis menagement: A review *Arch Pathoi Lab Med* 1982; 106:483-490.

- 11.- Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre, FV, et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenosis: Analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:449-458.
- 12.- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kelettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-1375.
- 13.- Nissen SE, Booth DC, Gurley JC, et al. Coronary remodeling in CAD: intravascular ultrasound evidence of vessel expansion. *Circulation* 1992; 84:411-437.
- 14.- McPherson DD, Hiratzka LF, Lamberth WC, et al. Delineation of the extent of coronary atherosclerosis by high-frequency epicardial echocardiography. *N Engl J Med* 1987; 316:304-309.
- 15.- Fitzgerald PJ, StGoar FG, Connolly AJ, et al. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries: Is three layers the norm? *Circulation* 1992; 86:154-158.
- 16.- Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancée CT, et al. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: An in-vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:947-952.
- 17.- Potkin BN, Bartorelli AL, Gesert JM, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990; 81:1575-1585.
- 18.- Tobis JM, Mallery JA, Gessert J, et al. Intravascular ultrasound cross-section imaging before and after balloon angioplasty in vitro. *Circulation* 1989; 80:873-882.
- 19.- Nishimura RA, Edwards WD, Warness CA, et al. Intravascular ultrasound imaging: In vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:145-154.
- 20.- Ister JM, Rosenfield K, Kelly K, et al. Percutaneous intravascular ultrasound examination as an adjunct to catheter-based interventions: Preliminary experience in patients with peripheral vascular disease. *Radiology* 1990; 61:175.

- 21.- Gussenhoven EJ, Essed CE, Frietman PA, et al. Intravascular ultrasonic imaging: Histologic and ecographic correlation. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3:571-576.
- 22.- Siegel RJ, Ariani M, Fishbain MC, et al. Histopathologic validation of angioscopy and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991; 84:109-117.
- 23.- Siegelk RJ, Fishbain MC, Chae JS, et al. Origin of the three-ringed appearance of human arteries by ultrasound: Microdissection with ultrasonic and histologic correlation (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:17A.
- 24.- Mallery JA, Tobis JM, Griffith J, et al. Assessment of normal and atherosclerotic arterial wall thickness with an intravascular ultrasound imaging catheter. *Am Hert J* 1990; 119:1392-1400.
- 25.- Yock PG, Linker DT. Intravascular ultrasound. Looking below the surface of vascular disease. *Circulation* 1990; 81:1715.
- 26.- Webb JC, Yuock PG, Slepian MJ, Intravascular ultrasound. Significance of the three-layered appearance of normal muscular arteries (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:17A.
- 27.- Pandian NG, Hsu TL. Intravascular ultrasound imaging of the coronary circulation. In Braunwald E (Ed): *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*, 4th ed. WB Saunders Company 1992, 65-76.
- 28.- Lockwood GR, Ryan LK, Goetlieb AI, et al. In vitro high resolution intravascular imaging in muscular and elastic arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:153.
- 29.- Yerung AC, Ryan TJ, Isner JM, et al. Correlation intravascular ultrasound characteristics with endothelium-dependent vasodilator function in the coronary arteries of cardiac transplant patients. *Circulation* 1991; 84:703.
- 30.- Gurley JC, Nissen SE, Díaz C, et al. Is the three-layer arterial appearance an artifact? Differences between *in vivo* and *in vitro* intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:112A.

- 31.- Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84:1087-1099.
- 32.- StGoar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: An *in vivo* comparison with quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:952-958.
- 33.- Tobis JM, Mallery JA, Griffith J, et al. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries *in vivo*. *Circulation* 1991; 83:913-926.
- 34.- Comess K, Findgeral PJ, Yock PG. Intracoronary ultrasound imaging of graft thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1691.
- 35.- Frimerman A, Miller HI, Halman M, et al. Intravascular ultrasound characterization of thrombi of different composition. *Am J Cardiol* 1994; 73:1053-57.
- 36.- Pandian NG,, Kreis A, Brockway B. Detection of intraarterial thrombus by intravascular high frequency two-dimensional ultrasound imaging *in vitro* and *in vivo* studies. *Am J Cardiol* 1990;15:1280-1283.
- 37.- Siegel RJ, Chae JS, Forrester JS, et al. Angiography, angioscopy and ultrasound imaging before and after percutaneous balloon angioplasty. *Am Heart J* 1990; 120:1086.
- 38.- Johnson C, Hanse DD, Vracko R, et al. Angioscopy: More sensitive for identifying thrombus, distal emboli and subintimal dissection (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:146A.
- 39.- Isner JM, Donaldson Bs, Fortin AH, et al. Attenuation of the media of coronary arteries in advanced atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1986; 58:937-939.
- 40.- Gussenhoven Ej, Frietman PA, The SH, et al. Assessment of medial thinning in atherosclerosis by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1991; 68:1625-1632.
- 41.- Hodgson JM, Graham SP, Sheenan H, Savacus AD. Percutaneous intracoronary ultrasound imaging: Initial applications in patients. *Echocardiography* 1990; 7:403-413.

- 42.- Suárez de Lezo J, Romero M, Medina A, Pan M, Pavlovic DJ, Vaamonde R, Hernández E, Melián F, López Rubio F, Marrero J, Segura J, Irurita M, Cabrera J. Intracoronary ultrasound assessment of directional coronary atherectomy: Immediate and follow-up findings. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:298-307.
- 43.- Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, et al. Coronary atherosclerosis is frequently present at angiographically normal sites: Evidence from intravascular ultrasound in man. *Circulation* 1990; 82:III-72.
- 44.- Davidson CJ, Skeikh KH, Harrison JK, et al. Intravascular ultrasonography versus digital subtraction angiography: A human *in vivo* comparison of vessel size and morphology. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:633.
- 45.- StGoar Fg, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients: *In vivo* evidence of “angiographically silent” intimal thickening. *Circulation* 1992; 85:979.
- 46.- Isner JM, Donaldson RF. Coronary angiographic and morphologic correlation. *Cardiol Clin* 1984; 5:571.
- 47.- Dietz WA, Tobis JM, Isner JM. Failure of angiography to accurately depict the extent of coronary artery narrowing in three fatal cases of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1261.
- 48.- Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, et al. Compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries: Human-in-vitro validation (Abstr). *Circulation* 1992; 86:I-518.
- 49.- Keren G, Leon MB. Characterization of atherosclerotic lesions by intravascular ultrasound: Possible role in unstable coronary syndromes and interventional therapeutic procedures. *Am J Cardiol* 1991; 68:85B-91B.
- 50.- Waller BF, Pinkerton CA, Slack JD. Intravascular ultrasound: A histological study of vessels during life. The new “gold standard” for vascular imaging. *Circulation* 1992; 85:2305-2310.

51.- Nissen SE, Grines CL, Gurley JC, et al. Application of a new phased-array ultrasound imaging catheter in the assessment of vascular dimensions: In vivo comparison to cineangiography. *Circulation* 1990; 81:660-666.

52.- Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92:2333-2342.

53.- Nissen SE, DeFranco A, Tuzcu EM. Detection and quantification of atherosclerosis: The emerging role for intravascular ultrasound. In: Fuster V, ed., *Syndromes of Atherosclerosis: Correlations of Clinical Imaging and Pathology*. Armonk, NY; Futura; 1996:291.

54.- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: A systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation* 1996; 93:924-931.

55.- Topol, EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92:2333-2342.

56.- Nissen SE, Gurley JC. Application of intravascular ultrasound to detection and quantitation of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiac Imaging* 1991; 6:165-177.

57.- Erbel R, Ge J, Bockisch A et al. Value intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries. A prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; 17:880-889.

58.- Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: An intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1479-1485.

59.- Lee DY, Eigler N, Luo H, et al. Effect of intracoronary ultrasound imaging on clinical decision making. *Am Heart J* 1995; 129:1084-1093.

- 60.- Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, et al. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73:423-430.
- 61.- Isner JM, Kishel J, Kent KM. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. *Circulation* 1981; 63:1056-1061.
- 62.- Hermiller JB, Buller CE, Tenaglia AN, et al. Unrecognized left main coronary artery disease in patients undergoing interventional procedures. *Am J Cardiol* 1993; 71:173-176.
- 63.- Dressler FA, Miller LW. Necropsy versus angiography: How accurate is angiography? *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(part2):S56-S59.
- 64.- Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, et al. Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *Am J Cardiol* 1994; 74:1042-1046.
- 65.- Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:839-846.
- 66.- Tuzcu EM, DeFranco AC, Goormastic M, et al. Dichotomous pattern of coronary atherosclerosis 1 to 9 years after transplantation: Insights from systematic intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:839-846.
- 67.- Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, et al. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: Results of a multicenter trial with use intravascular ultrasound. Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14:6, S215-S220.
- 68.- Kerber S, Rahmel A, Heinemann-Vechtel O, et al. Angiographic intravascular ultrasound and functional findings early after orthotopic heart transplantation. *Int J Cardiol* 1995; 49:119-129.
- 69.- St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Detection of coronary atherosclerosis in young adult hearts using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992; 86:756-763.

- 70.- Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, et al. Development of transplant vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis: A comparison by serial intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1998; 98:2672-2678.
- 71.- Kapadia SR, Crowe TD, Ziada KM, et al. Natural history of donor transmitted atherosclerosis in transplant patients. Serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:856-872.
- 72.- Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, et al. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73:423-430.
- 73.- Impact of intravascular ultrasound on device selection and end point assessment of interventions: Phase I of the GUIDE trial (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:134A.
- 74.- Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, et al. Treatment of calcified coronary lesions with Palmaz-Schatz stents: An intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 1998; 19:1224-1231.
- 75.- Russo RJ, Ultrasound-guided stent placement. *Cardiol Clin* 1997; 15:49-61.
- 76.- Stone GW, Hodgson JM, St Goar FG, et al. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound guided balloon sizing: the CLOUT pilot trial: Clinical Outcome with ultrasound Trial (CLOUT) investigator. *Circulation* 1997; 95:2044-2052.
- 77.- Honye J, Mahon DJ, Jain A, et al. Morphological effects of coronary balloon angioplasty in 78.- Gil R, Di Mario C, Prati F, et al. Influence of plaque composition on mechanisms of percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty assessed by ultrasound imaging. *Am Heart J* 1996; 131:591-597.
- 79.- Losordo DW, Rosenfield K, Pieczek A, et al. How does angioplasty work? Serial analysis of human iliac arteries using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992; 86:1845-1858.

- 80.- Potkin BN, Keren G, Minz GS, et al. Arterial response to balloon coronary angioplasty: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:942-951.
- 81.- Braden GA, Herrington DM, Downes TR, et al. Qualitative and quantitative contrasts in the mechanisms of lumen enlargement by coronary balloon angioplasty and directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:40-48.
- 82.- van der Lugt A, Gussenhoven EJ, Stijnen T, et al. Comparison of intravascular ultrasonic findings after coronary balloon angioplasty evaluated in vitro with histology. *Am J Cardiol* 1995; 76:661-666.
- 83.- Matar FA, Mintz GS, Pinnow E, et al. Multivariate predictors of intravascular ultrasound end points after directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:328-324.
- 84.- Simonton CA, Leon MB, Baim DS, et al. "Optimal" directional coronary atherectomy: Final results of the Optimal Atherectomy Restenosis study (OARS). *Circulation* 1998; 97:332-339.
- 85.- Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al., on behalf of the CAVEAT Study Group. A comparison of coronary angioplasty with directional atherectomy in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993; 329:221-227.
- 86.- MacIsaac AI, Bass TA, Buchbinder M, et al. High speed rotational atherectomy: Outcome in calcified and noncalcified coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:731-736.
- vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992; 85:1012-1025.
- 87.- De Franco AC, Nissen SE, Tuzcu EM, Withlow PL. Incremental value of intravascular ultrasound during rotational coronary atherectomy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; (suppl.3):23-33.
- 88.- Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G, et al. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: Acute and long-term result of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1358-1365.

- 89.- Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, et al. Treatment of in-stent restenosis with high speed rotational atherectomy and IVUS guidance in small 3.0 mm vessels. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 44:77-82.
- 90.- Kovach JA, Mintz GS, Pichard AD, et al. Sequential intravascular ultrasound characterization of the mechanisms of rotational atherectomy and adjunct balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1024-1032.
- 91.- Serruys PV, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al, for the Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
- 92.- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz DR, Savage MP, Penn I, et al, for Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
- 93.- Nakamura S, Colombo A, Galgione S, et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 1994; 89:2026-2034.
- 94.- Goldberg SL, Colombo A, Nakamura S, et al. Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:996-1003.
- 95.- Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91:1676-1688.
- 96.- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al., on behalf of the Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
- 97.- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.

- 98.- Morice MC, Breton, C, Bunouf P, et al. Coronary stentign without anticoagulation, without intravascular ultrasound: Results of the French registry. *Circulation* 1995; 92(suppl I):I-796.
- 99.- Sandardas MA, McEniery PT, Aroney CN, Bett JHN. Elective implantation of intracoronary stents without intravascular ultrasound guidance or subsequent warfarin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37:355-359.
- 100.- Prati F, Gil R, Di Mario C, et al. Is quantitative angiography sufficient to guide stent implantation? A comparison with threedimensional reconstruction of intracoronary ultrasound images. *G Ital Cardiol* 1997; 27:328-336.
- 101.- Hoffman R, Mintz GS, Pichard AD, et al. Intimal hyperplasia thickness at follow-up is independent of stent size: A serial intravascular ultrasound study. *Am J Cardiol* 1998; 82:1168-1172.
- 102.- Schuhlen H, Hadamitzky M, Walter H, et al. Maior benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement: Analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997; 95:2015-2021.
- 103.- de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment: Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrtrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998; 19:1214-1223.
- 104.- Stone GW, St Goar F, Fitzgerald P, et al. The Optimal Stent Implantation Trial: Final core lab angiographic and ultrasound analysis (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:369A.
- 105.- Garrats KN, Holmes DR, Bell MR, et al. Restenosis after directional coronary atherectomy: Differences between primary atheromatous and restenotic lesions and influence of subintimal tissue resection. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1665-1671.

- 106.- De Cesare NB, Popma JJ, Holmes DR, et al. Clinical angiographic and histologic correlates of ectasia after directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1992; 69:314-319.
- 107.- Shah PK, Forrester JS. Pathophysiology of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1991; 68:16C-23C.
- 108.- Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A Paradigm for restenosis bases on cell biology: Clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:758-769.
- 109.- Harker LA. Role of platelets and thrombosis in mechanisms of acute occlusion and restenosis after angioplasty. *Am J Cardiol* 1987; 60:20B-28B.
- 110.- Suárez de Lezo J, Romero M, Medina A, et al. Intracoronary ultrasound patterns of late success and restenosis after directional coronary atherectomy (Abstr). *J Am Coll Cardio* 1992; 19:108A.
- 111.- Porter TR, Sears T, Xie F, Michels R, Mata J, Welsh D, Shurmur S. Intravascular ultrasound study of angiographically mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1858-1865.
- 112.- Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Íñiguez, A, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1994; 127:536-544
- 113.-Suárez de Lezo J, Pavlovic DJ, Medina A, Pan M, Cabrera JA, Romero M, Segura J, Hernández E, Gallardo A, Melián F. Angiographic predictors of neointimal thickening alter successful coronary wall healing following percutaneous revascularitation. *Am Heart J* 1997;133:210-220.
- 114.- Medina A, Suárez de Lezo J, Hernández E, Pan M, Ortega JR, Romero M, Melián F, Pavlovic DJ, Morales J, Marrero J, Cabrera JA. Serial angiographic observations after successful directional coronary atherectomy. *Am Heart J* 1993; 125:1217-20.

115.- 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.

116.- Medina A, Melián F, Pan M, Hernández E, Romero M, Suárez de Lezo J, Pavlovic DJ, Segura J, Irurita M, Marrero J, Cabrera JA. Serial angiographic observations following successful outcome after intracoronary stent deployment (Abstr). *Eur Heart J* 1993; 14:352.

117.- Umans V, Robert A, Foley D, et al. Clinical, histologic and quantitative angiographic predictors of restenosis after directional coronary atherectomy: A multivariate analysis of the renarrowing process and late outcome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:49-58.

118.- MacLeod D, Strauss B, de Jong M, et al. Proliferation and extracellular matrix synthesis of smooth muscle cells cultured from human coronary atherosclerotic and restenotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:59-65.

119.- Ghazzal Z, King III SB, Douglas JS, Weintraub WS. Late angiographic status of coronary angioplasty site which was <50% narrowed 4 to 12 months after successful angioplasty. *Am J Cardiol* 1994; 73:892-894.

120.- Herman WRM, Foley DP, Rensing BJ, Serruys PB. Morphologic changes during follow-up after successful percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty: Quantitative angiographic analysis in 778 lesions—further evidence for the restenosis paradox. *Am Heart J* 1994; 127:483-494.

121.- Serruys PW, Liujten HE, Beatt KJ, et al: 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;77:361-371.

122.- Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H et al: Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 616-623.

123.-Rensing BJ, Hermans WRM, Deckers JW, et al: Lumen narrowing after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty follows a near gaussian distribution: a quantitative angiographic study in 1445 successfully dilated lesions. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:939-945.

124.- Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC, et al: Reestenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53:77C-81C.

125.- Joelson JM, Most AS, Williams DO: Angiographic findings when chest pain recurs after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987;60:792-795.

126.- Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM, et al: Reestenosis 1 to 24 months after clinically successful coronary balloon angioplasty: a necropsy study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:58B-70B.

127.- Post MJ, Borst C, Kuntz RE,: The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after ballon angioplasty. A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 1994;89: 2816-2821.

128.- Kakuta T, Currier JW, Haudenschild CC, et al: Differences in compensatory vessel enlargement, not intimal, not intimal formation, account for restenosis after angioplasty in the hipercholesterolemic rabbit model. *Circulation* 1994; 89: 2809-2815.

129.- Mintz GS, Kovach JA, Javier SP, et al: Geometric remodeling os the predominant mechanism of late lumen loss after coronary angioplasty. *Circulation* 1993;88:I-654. Abstract.

130.- Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, et al: Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:267-274.

- 131.- Ip JH, Fuster V, Badimon L, et al: Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990;15: 1667-1687.
- 132.- Clowes AW, Schwartz SM: Significance of quiescent smooth muscle migration in the injured rat carotid artery. *Cir Res* 1985;56:139-145.
- 133.- Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ: The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1284-1293.
- 134.- Lindner V, Lappi DA, Baird A, et al: Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation. *Cir Res* 1991;68:106-113.
- 135.- Dimas AP, Grigera F, Arora RR, Simpfendorfer CC, Hollman JL, Frierson JH, et al. Repeat coronary angioplasty as treatment for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(6):1310-1314.
- 136.- Tan KH, Sulke N, Taub N, Karani S, Sowton E. Efficacy of a third coronary angioplasty for a second restenosis:: short-term results, long-term follow up and correlates of a third restenosis. *Br Heart J* 1995; 73(4):327-333.
- 137.- Hong MK, Mehran R, Mintz GS, Leon MB. Restenosis after coronary angioplasty. *Curr Probl Cardiol* 1997; 22(1):1-36.
- 138.- Adelman AG, Cohen EA, Kimbal BP, Bonan R, Ricc DR, Webb JG, et al. A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty for lesions of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1993; 329(4):228-233.
- 139.- Reifart N, Vandormael N, Krajcar M, Gohring S, Preusler W, Schwarz F, et al. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC) Study. *Circulation* 1997; 96(1): 91-98.
- 140.- Painter JA, Minz GS, Wong SC, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, et al. Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil. *Am J Cardiol* 1995; 75(5):398-400.

- 141.- Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(3):720-724.
- 142.- Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(23): 1672-1678.
- 143.-Medina A, Hernández E, Suárez de Lezo J, Pan M, Melián F, Romero M, et al. Divided Palmaz-Schatz stent for discrete coronary stenosis. *J Invas Cardiol* 1992;4: 389-392.
- 144.-Medina A, Suárez de Lezo J, Hernández E, Pan M, Melián F, Romero M, et al. Revascularización en la enfermedad multivaso: Punto de vista del cardiólogo intervencionista. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 668-673.
- 145.-Medina A, Melián F, Suárez de Lezo J, Pan M, Romero M, Hernández E, et al. Effectiveness of coronary stenting for treatment of chronic total occlusion in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1222-1224.
- 146.-Pan M, Medina A, Suárez de Lezo J, Romero M, Melián F, Pavlovic DJ, et al. Follow up patency of side branches covered by intracoronary Palma-Schatz stent. *Am Heart J* 1995; 129: 436-440.
- 147.-Romero M, Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M, Hernández E, Segura J, et al. Elective stent implantation in acute coronary syndromes induced by thrombus containing lesions. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:69A.
- 148.-Romero M, Suárez de Lezo J, Medina A, Pan M, Hernández E, Segura J, et al. Elective stenting for the treatment of lesions located in small coronary arteries. *Eur Heart J* 1996;17:217.
- 149.-Serruys PW, Kay IP. Benestent II, remake of benestent I? Or a step towards the era of stentoplasty?. *Eur Heart J* 1999; 20: 779-81.

150.-Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, Hernández E, Segura J, et al. Simple and complex stent strategies for bifurcated coronary arterial stenosis involving the side branch origin. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1320-1325.

151.-Romero M, Suárez de Lezo J, Pan M, Medina A, Segura J, Pavlovic DJ, et al. Relación entre el retroceso agudo del stent en la implantación y la reestenosis. Estudio ultrasónico seriado. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: Supl 2:129.

152.-Ruygrok PN, Webster MW, de Valk V, van Es GA, Ormiston JA, Morel MA, et al. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104: 2289-94.

153.-Mercado N, Boersma E, Wijins W, Gersh BJ, Morillo CA, de Valk V, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon to stent era. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 645-52.

154.-Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, Hernández E, Pan M, Delgado A, et al. Predictors of restenosis following unprotected left-main coronary stenting. *Am J Cardiol* 2001; 88: 308-310.

155.-Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, Segura J, Ramírez A, et al. A stepwise strategy for the stent treatment of bifurcated coronary lesions. *Cath Cardio Intervent* 2001; 55:50-57.

156.-Suárez de Lezo J, Pavlovic DJ, Medina A, Pan M, Cabrera JA, Suárez de Lezo J, Pavlovic DJ, Medina A, Pan M, Cabrera JA, Romero M, et al. Angiographic predictors of neointimal thickening after successful coronary wall healing following percutaneous revascularization. *Am Heart J* 1997; 133: 210-220.

157.-Fuessl RT, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. In vivo validation of intravascular ultrasound length measurements using motorized transducer pullback system. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1115-18.

158.-Pavlovic DJ, Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, Hernández E, Pan M, et al. Ultrasonidos intracoronarios: nueva ventana de observación en los procedimientos transluminales diagnósticos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47 (Supl 4): 54-70.

- 159.-Banka V, Baker HI, Vemuri D, Vozi G, Maniet A. Effectiveness of decremental diameter balloon catheters (tapered balloon). *Am J Cardiol* 1992; 69: 188-93.
- 160.-Javier SP, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. Intravascular ultrasound assesment of the magnitude and mechanism of coronary artery and lumen tapering. *Am J Cardiol* 1995; 75: 177-80.
- 161.- Costa MA, Sabat M, van der Giessen WJ, Kay IP, Cervinka P, Lighthart JM, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999; 100(8):789-792.
- 162.- Wanksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patiens with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardio* 2000; 36(1):65-68.
- 163.- Condado JA, Waksman R, Calderas C, Saucedo J, Lansky A. Two-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy. *Cardiovasc Radiat Med* 1999; 1(1):30-35.
- 164.- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Hazashi EB, Perin M, et al, for the RAVEL Study Group. A randomized comparaisn of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-1780.
- 165.- Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa E, Colombo A, et al, for the RAVEL Study Group. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL trial. *Circulation* 2002; 106: 798-803.
- 166.- Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsh C, Guermonprey JL, Wijns W, et al, on behalf of the RAVEL Study Group. Angiographic findings of the multicentre randomiceez study with the sirolimus-eluting bx velocity balloon-expandable stent (RAVEL). *Circulation* 2002; 106:1949-1956.
- 167.- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald P, Holmes DR, O'Shaughnessy, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patiens with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-1323.

168.- Lemos PA, Lee C-H, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2093-2099.

169.- Saia F, Lemos PA, Lee CH, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, et al. Sirolimus- eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction . A clinical and angiographic study. *Circulation* 2003;108: 1927-1929.

170.- Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot* 1975;28:721-6.

171.- Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164-2170.

172.- Sousa JF, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Panto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192-195.

173.- Suesa JEMR, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IMF, et al. Mid-(4 months) and long term (1 year) QCA and three-dimensional IVUS follow-up after implantation of sirolimus-coated stent in human coronary arteries. *J AM Coll Cardiol* 2001;37:8A.

174.- Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Foley DP, Van der Brand MJ, Van der Giesen WJ, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent. First European human experience with six month angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Eur Heart J* 2001;22:2125-2130.

175.-Seldinger SI. Catéter replacement of the needle in percutaneous arteriography. A new technique. *Acta Radiol* 1953; 39: 368-376.

176.-Sandler H, Dodge H. The use of single plane angiocardiograms for the calculation of ventricular volume in man. *Am Hearth J* 1968; 75: 325-335.

177.- Schofer J, Schlüter M, Gershlinck AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al, for the E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double blind randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362:1093-1099.

178.- Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM. Et al. The Canadian Study of the sirolimus-eluting stent in treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1110-1115.

179.- Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martín G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-1688.

180.- Farb A, Tang A, Virmani R. The neointima is reduced but endothelialization is incomplete 3 months after 32P β -emitting stent placement. *Circulation* 1998; 98 (Suppl D):770.

181.- Regar E, Lemos PA, Lee C-H, Tanabe K, Saia F, Degertekin M, et al. Subacute stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation in daily practice: results from the rapamycin eluting-stent evaluated at Rotterdam hospital (research) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(Suppl A): 1053-1202.

182.- Sabaté M. Estado actual de la braquiterapia intracoronaria. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1197-1209.

183.- Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, Van der Giessen WJ, Carlier SG, et al. Sirolimus eluting-stent for treatment of complex in stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 184-189.

184.- Lemos P, Lee CH, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis C, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2093-2099.

185.- Pan M, Suárez de Lezo J, Velasco F, Romero M, Medina A, Segura J, Hernández E, Pavlovic D, Melián F, Gallardo A, Zayas R, Ruiz M, Torres A. Reduction of thrombotic

and hemorrhagic complications alter stent implantation. *Am Heart J.* 1996 Dec;132(6): 119-26.

186.- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.

187.- Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, Lee CH, Sousa JE, Colombo A, et al. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus- eluting stents for the novo coronary lesions. Sn intravascular ultrasound analysis. *Circulation* 2003;108: 2747-2750.

188.- Bal ET, Plokker T, van den Berg EMJ, Ernst SMPG, Mast EG, Gin RMTJ, et al. Predictibility and prognosis of PTCA- induced coronary aneurysm. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;22: 85-88.

189.- Leon MB, Mose JW, Weisz G, Teirstein PS, Fitzgerald P, Holmes DR, et al. The frequency and consequences of angiographic aneurysms after sirolimus eluting stents: results from SIRIUS. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(Suppl A): 1030-1181.

190.- Mudra H, Regar E, Klauss V, et al. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents: in-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation.* 1997;95:363-370.

191.- Hoffmann R, Mintz GS, Dussallant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation.*1996; 94: 1247-1254.

192.- Wilcox JN, Okamoto EI, Nakahara KI, et al. Perivascular responses after angioplasty which may contribute to postangioplasty restenosis: a role for circulating myofibroblast precursors? *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 947: 68-90.

193.- Serruys PW, Foley DP, Pieper M, et al. The TRAPIST study: a multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J,* 2001; 22: 1938-1947.

- 194.- Holmes DR Jr, Savage M, LaBlanche JM, et al. Results of Prevention of REStenosis with Transilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* .2002; 106: 1243-1250.
- 195.- Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 183-193.
- 196.- Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, et al. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 359: 551-557.
- 197.- Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med*. 2001;344: 250-256.
- 198.- Albiero R, Nishida T, Adamian M, et al. Edge restenosis after implantation of high activity ³²P radioactive beta-emitting stents. *Circulation*. 2000; 101; 2454-2457.
- 199.- Serruys PW, Kay IP. I hate the wrapper: the ³²P radioactive stent. *Circulation*. 2000; 101: 3-7.
- 200.- Sabaté M, Serruys PW, van der Giessen WJ, Ligthart JM, Coen VL, Kay IP et al. Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and beta-radiation therapy: a three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999; 100: 1182-1188.
- 201.- Kay IP, Sabaté M, Costa M, Kozuma K, Albertal M, van der Giessen WJ et al. Positive geometric vascular remodeling is seen after catheter-based radiation followed by conventional stent implantation, but no after radioactive stent implantation. *Circulation* 2000;102: 1434-1439.
- 202.- Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, Amato A, Vaghetti M, Di Mario C et al. Short- and intermediate- term results of P32 radioactive b- emitting stent implantation in patients with coronary artery disease. The Milan dose-response study. *Circulation* 2000;101:18-26.

- 203.- Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hiperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2002; 106: 1610-1613.
- 204.- Colombo A, Orlic D, Stankovic G, Corvaja N, Spanos V, Montorfano M, et al. Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin-eluting stent implantation. *Circulation* 2003; 107: 2178-2180.
- 205.- Kapoor S. The angiographic pattern of restenosis after paclitaxel-elutin stents. *Am J Cardiol* 2003;92 (Suppl):124.
- 206.-Kenichi Fujii, Gary S. Mintz, Yoshio Kobayashi, Stéphane G. Carlier, Hideo Takebayashi, et al. *Circulation* 2004; 109: 1085-1088.
- 207.- Fein F, Scheur J. Heart diseases in diabetes mellitus: theory and practice. En: Rifkin H, Porte D Jr, editors. New York: Elsevier, 1990; p. 812-823.
- 208.- Boden WE. Management of patients with diabetes and coronary artery disease. En: Sobel BE, Schneider DJ, editors. Medical management of diabetes and Heart disease. New York : Marcel Dekker Inc., 2002; p. 185-209.
- 209.- Douglas JS. Special therapeutic considerations: coronary interventions and coronary surgery. En: Sobel BE, Schneider DJ, editors. Medical management of diabetes ad Heart disease. New York: Marcel Dekker Inc., 2002; p. 231-257.
- 210.- Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomized and observational components of the By pass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99: 633-640.
- 211.- Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VMG, Limet RV. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the Arterial Revascularitation Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001; 104: 533-538.

212.- Bailey SR. Coronary restenosis: a review of current insights and therapies. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002; 55: 265-271.

213.- Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366-1369.

214.- Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Kaji S, Kawamoto T, Honda Y, et al. Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in nondiabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 731-738.

215.-David R. Holmes, Jr, Martin B Leon, Jeffrey W. Moses, Jeffrey J Popma, et al. Analysis of 1-Year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109: 634-640.

216.-Aloke V. Finn, MD; Herman K. Gold, MD. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110: e318-e319).

ANEXO

Figura 5a

Areas (mm²)

GLOBAL

Intima	9,42±4,58	10,6±4,48	1,4±1,3	0,84±1,21	6,9±4,42	5,64±4,63
Stent			7,7±2,12	5,5±2,17		
Lumen	10,3±4,8	8,9±4,16	6,6±1,9	4,7±1,8	7,2±3,7	7±2,9
EEL	19,14± 6,8	19,5±6,35	18,7±5	15,9±5,5	13,8±5,7	12,6 ±5,8

Borde proximal

MLD (stent)

Refer. distal

Refer. prox

Stent ideal

Borde distal

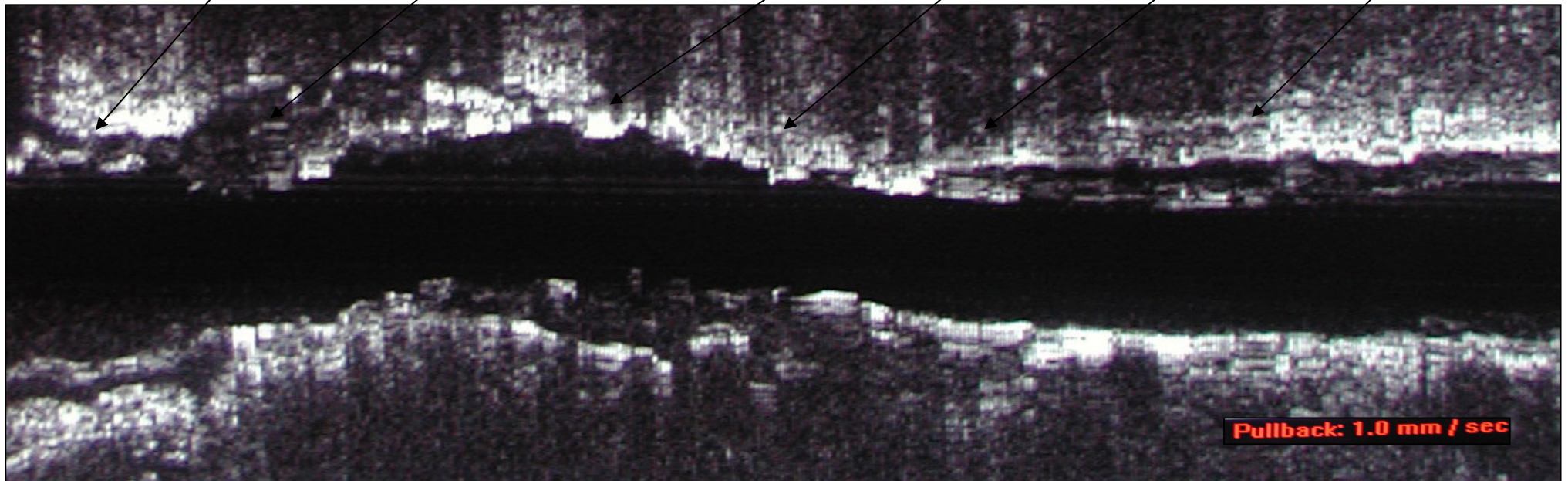


Figura 5b

Areas (mm²)

ÉXITO TARDÍO

Intima	9,35±4,6	10,2±4,2	0,72 ±,56	0,66±0,7	6,7±4,23	5,64±4,5
Stent			7,5±2,3	5,5±2,1		
Lumen	10,3±4,8	9,1±4,1	6,7±2,1	4,9±1,8	7,1±3	7±2,8
EEL	19,± 6,8	19,3±6,3	17,4±14,8	15,8±5,1	13,8±6	12,6 ±5,8

Borde proximal

MLD (stent)

Refer. distal

Refer. prox

Stent ideal

Borde distal

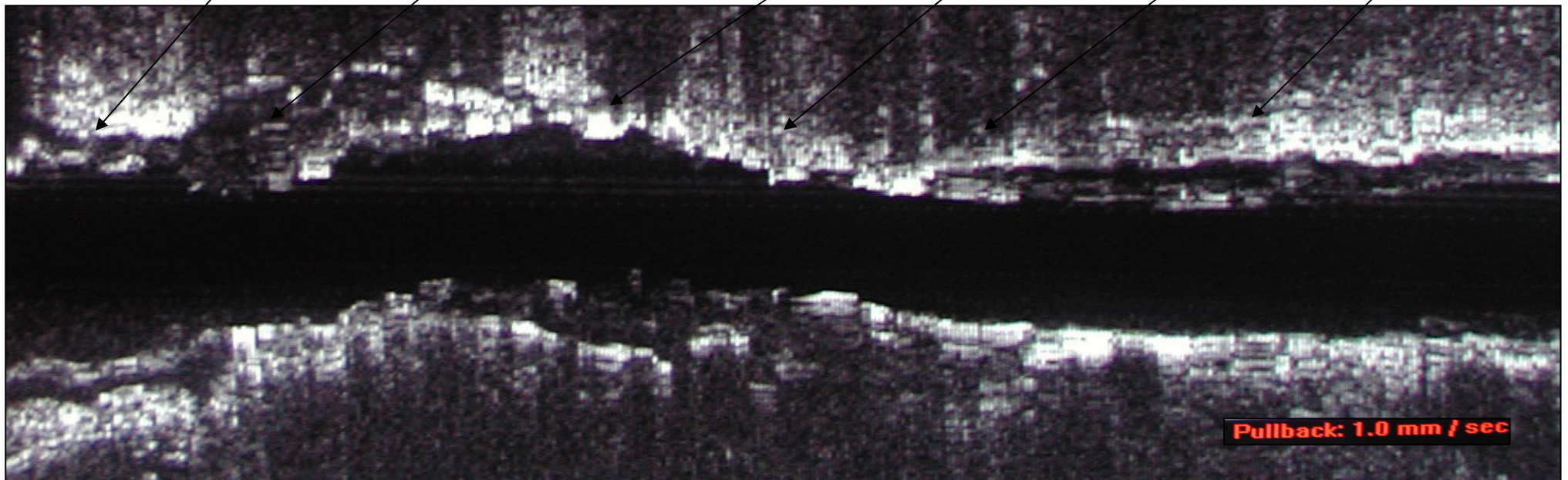


Figura 5c

Areas (mm²)

REESTENOSIS

Intima	10±4,6	13,5±5,5	0,84±0,44	2,5±2,9	8,9±6	5,8±5,8
Stent			8,1±3,2	5,5±2,7		
Lumen	9,6±5,3	6,9±4	7,2±3,1	3±1	6,6±2,5	7,42±3,4
EEL	19,6± 6,7	20,4±7	21±5	16,2±8,5	14,7±6,4	13,23±6,5

Borde proximal

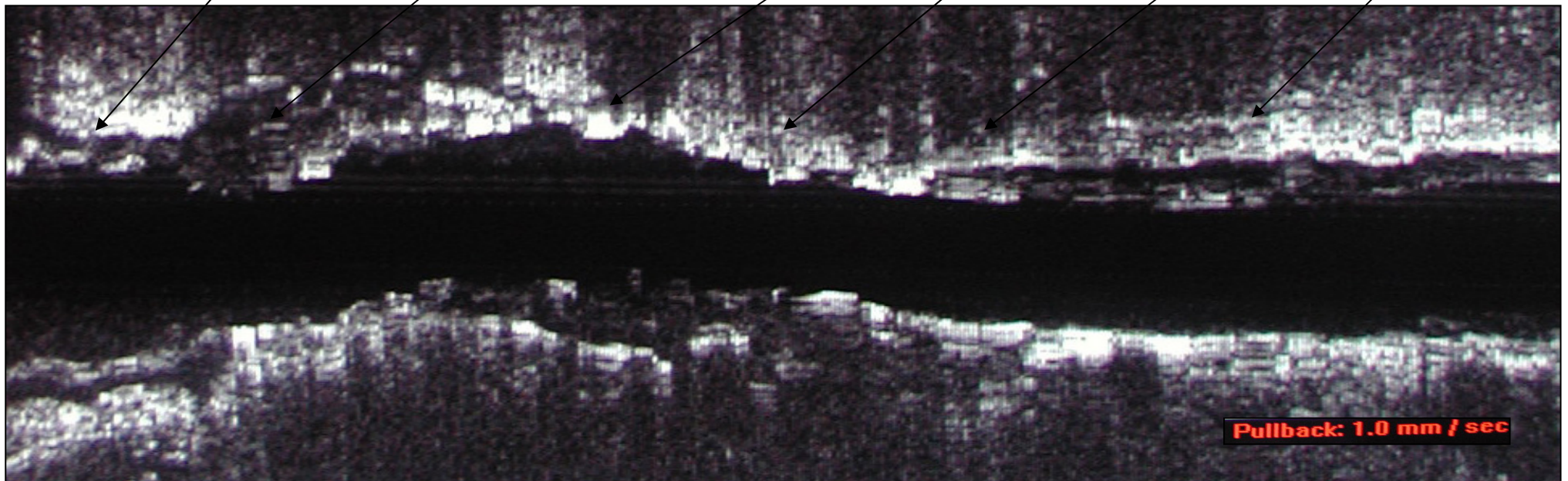
MLD (stent)

Refer. distal

Refer. prox

Stent ideal

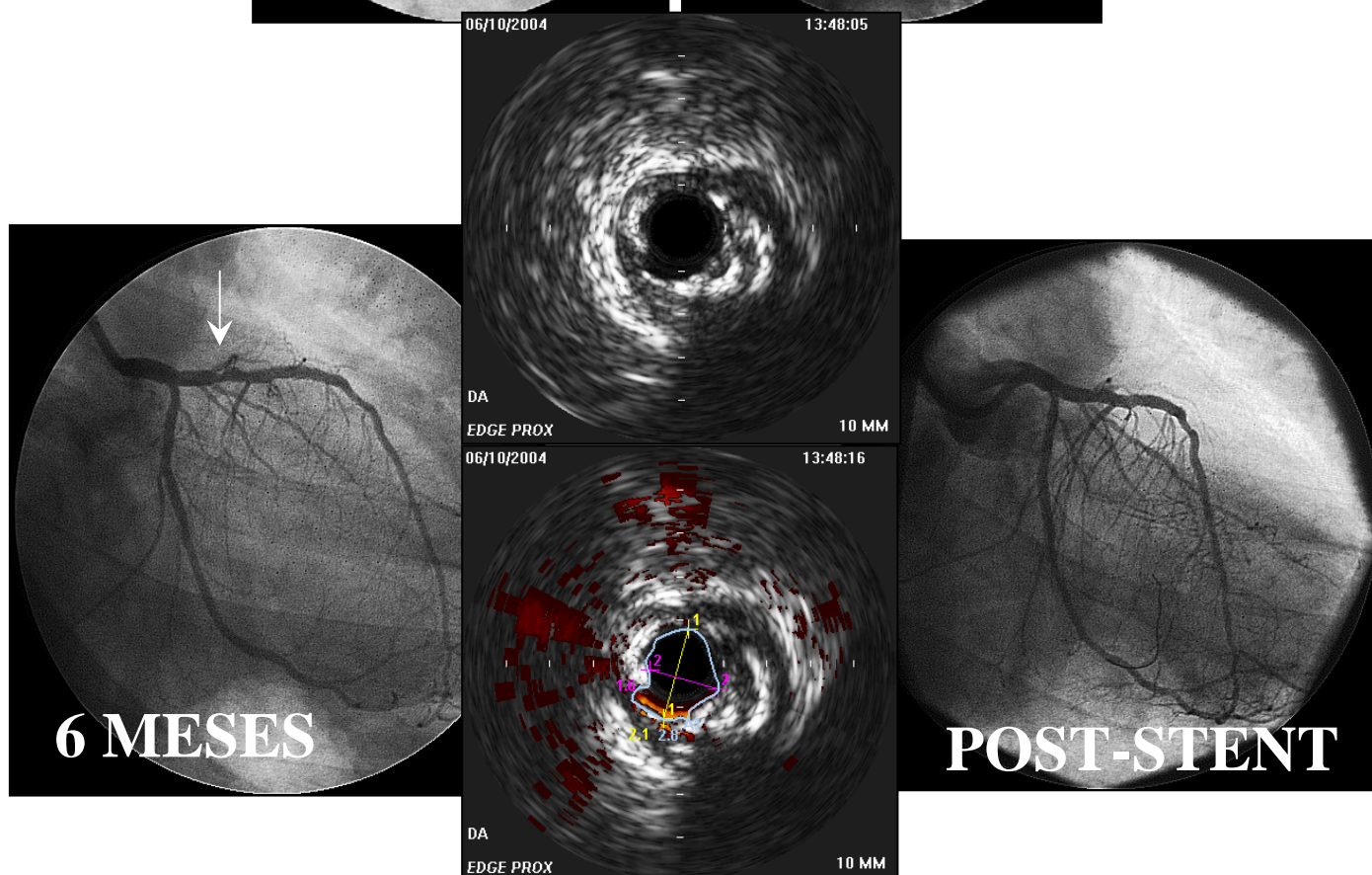
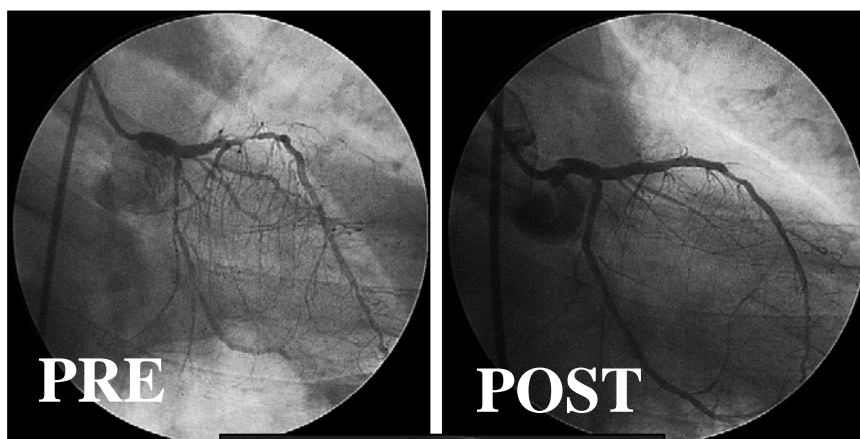
Borde distal



PRT: hombre, 45 años; fumador;
angor inestable

-Localización: **DA PROXIMAL**

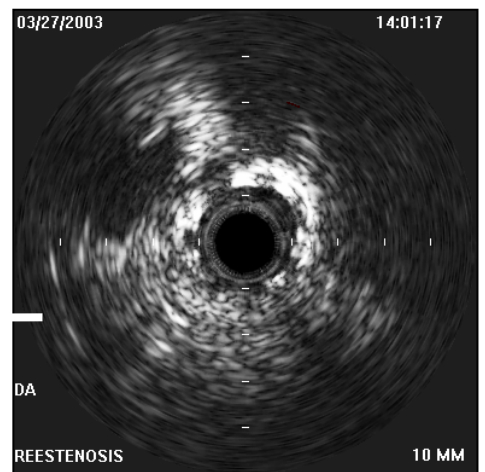
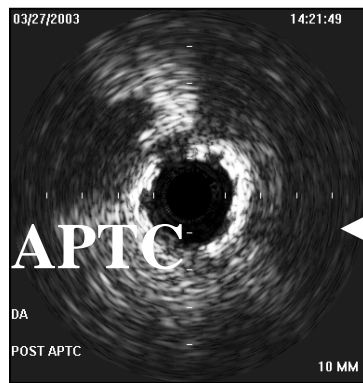
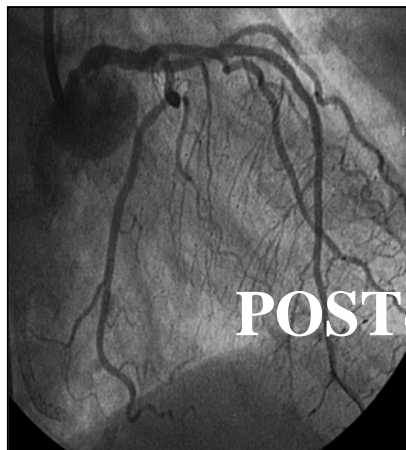
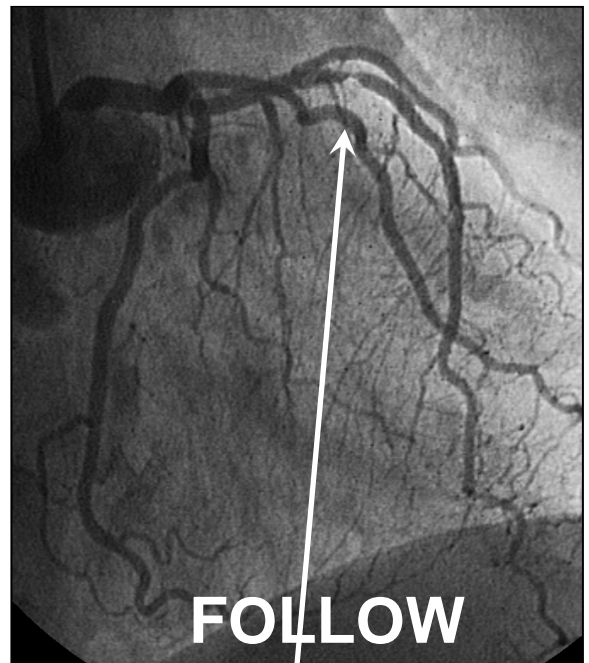
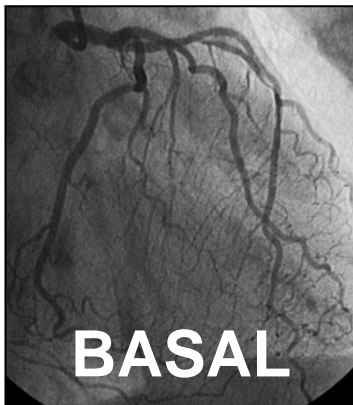
-Tipo de reestenosis: **proliferativa, focal,
borde proximal**



BBF: mujer, 75 años; diabética, hipertensa, dislipémica; angor inestable

-Localización: **DA MEDIA**

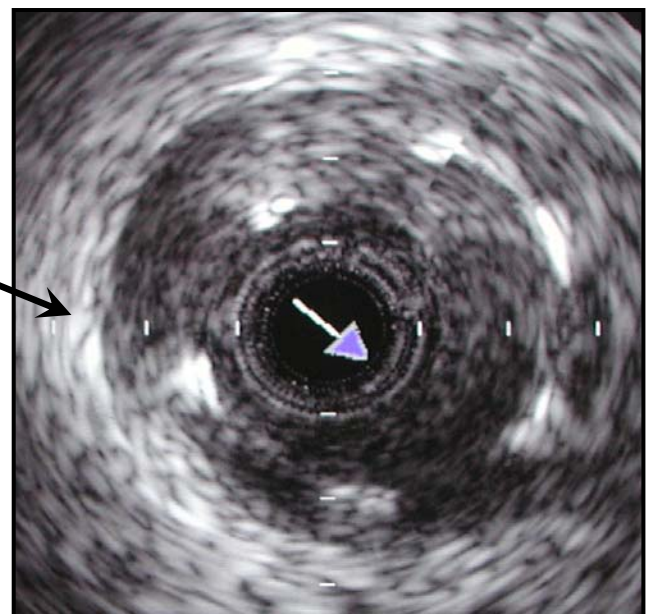
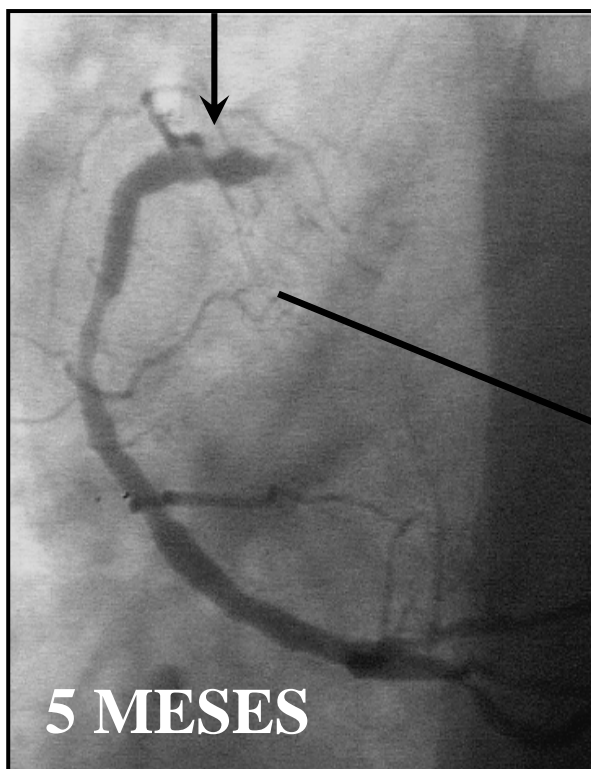
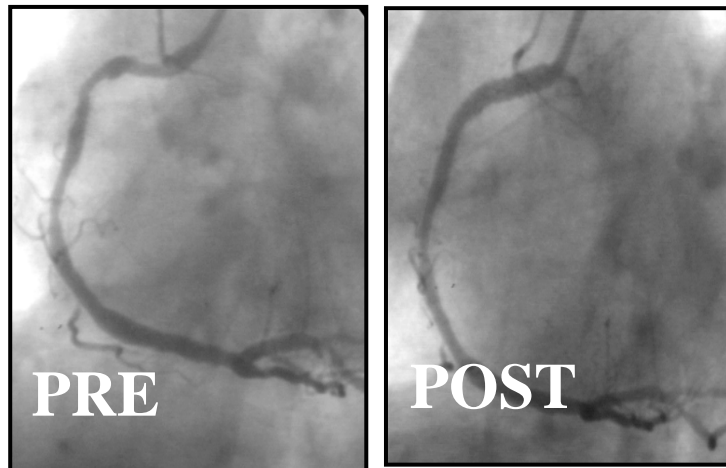
-Tipo de reestenosis: **constricción, focal, in-stent**



JGE: hombre, 56 años; diabético, dislipémico e hipertenso; angor inestable

- Localización: **CD PROXIMAL**

- Tipo de reestenosis: **proliferativa, focal, in-stent**

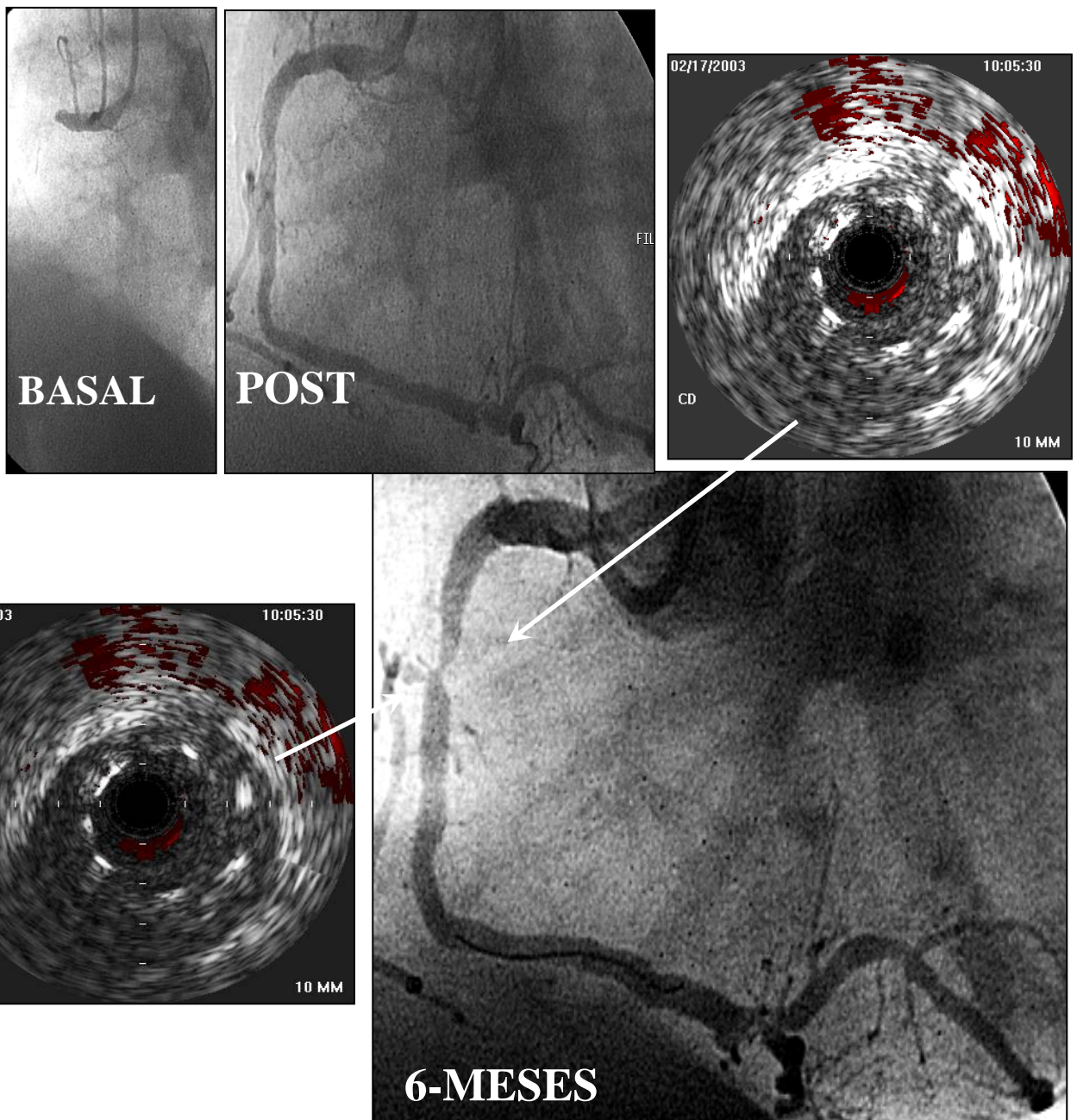


VVG: hombre, 51 años; diabético, fumador;
angor inestable

-Localización: **CD MEDIA**

-Tipo de reestenosis: **proliferación, focal,**

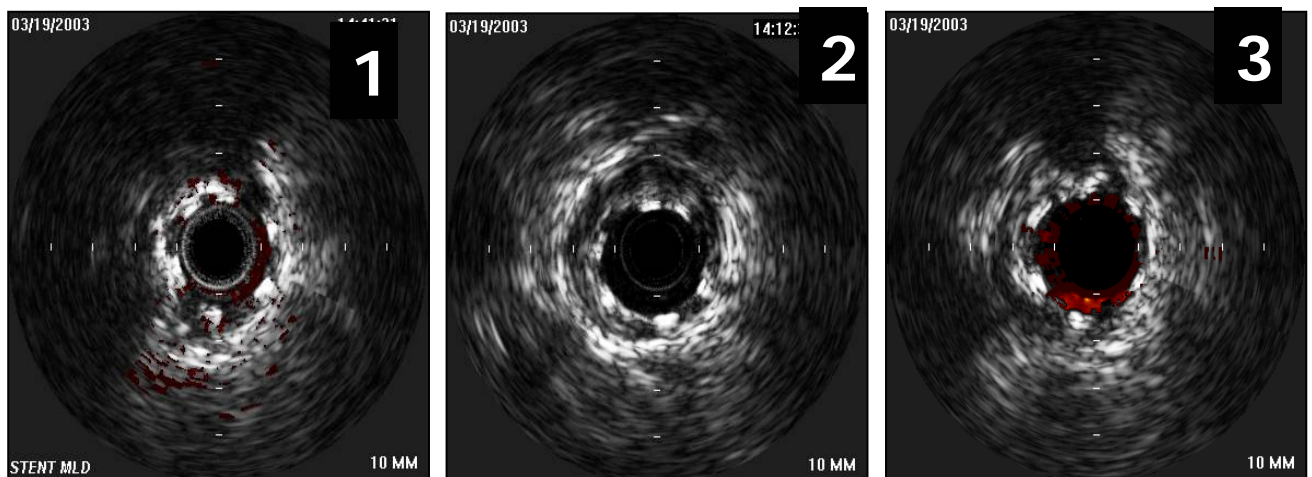
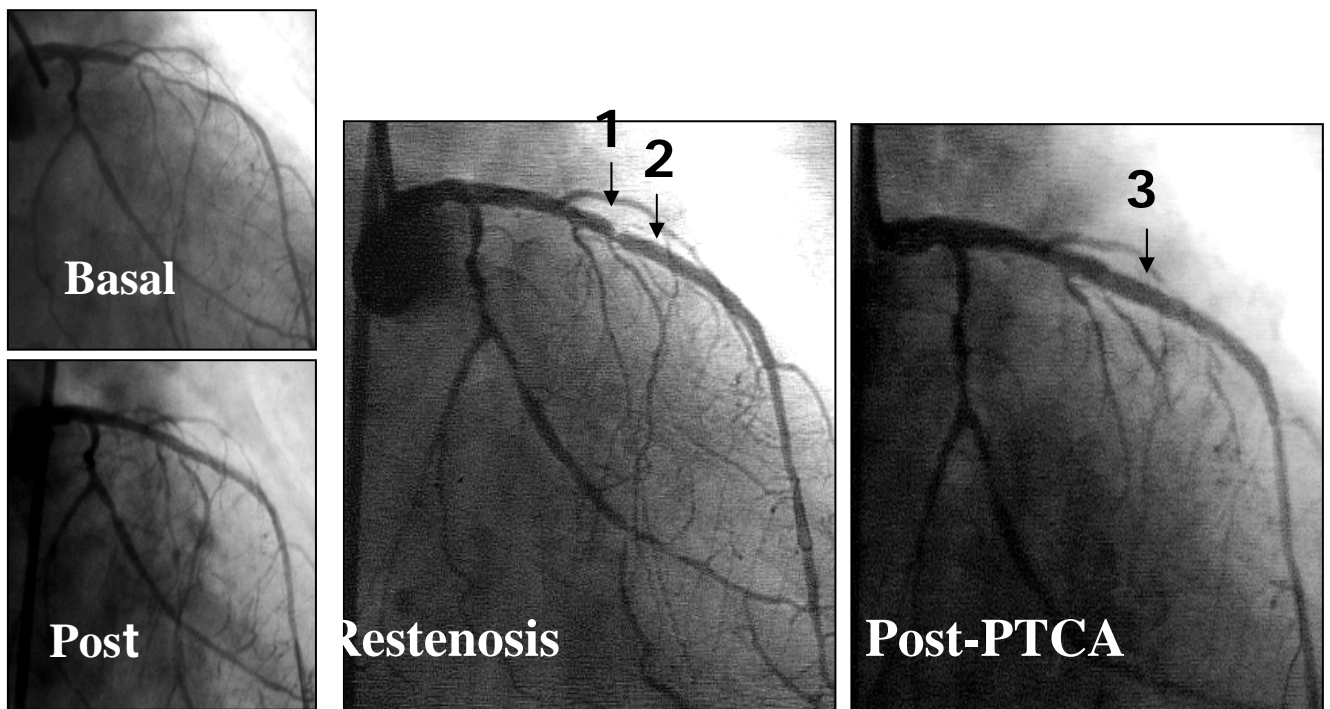
in-stent



CCC: mujer 61 años; diabética, dislipémica; angor inestable

- Localización: **DA MEDIA**

- Tipo de reestenosis: **constricción, focal,
in-stent**

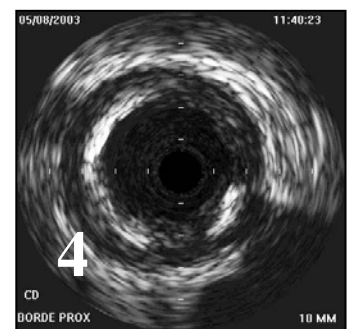
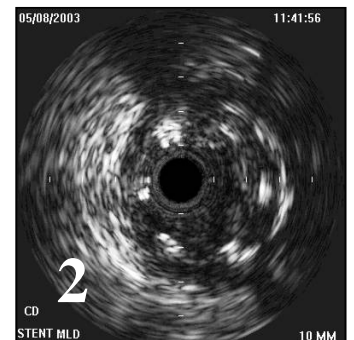
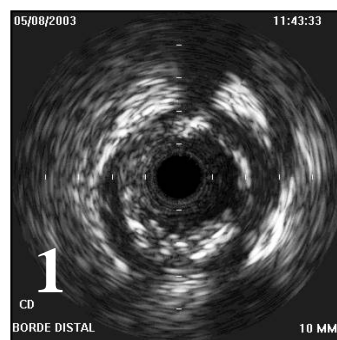
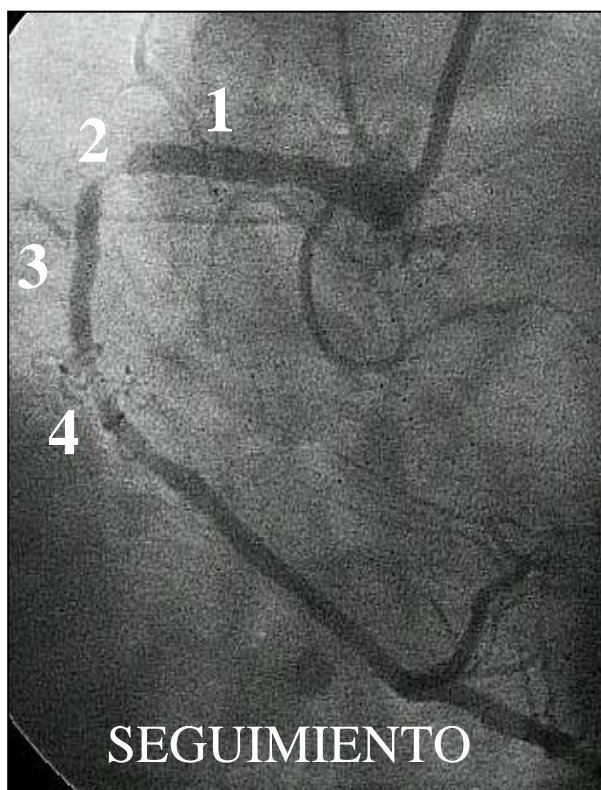
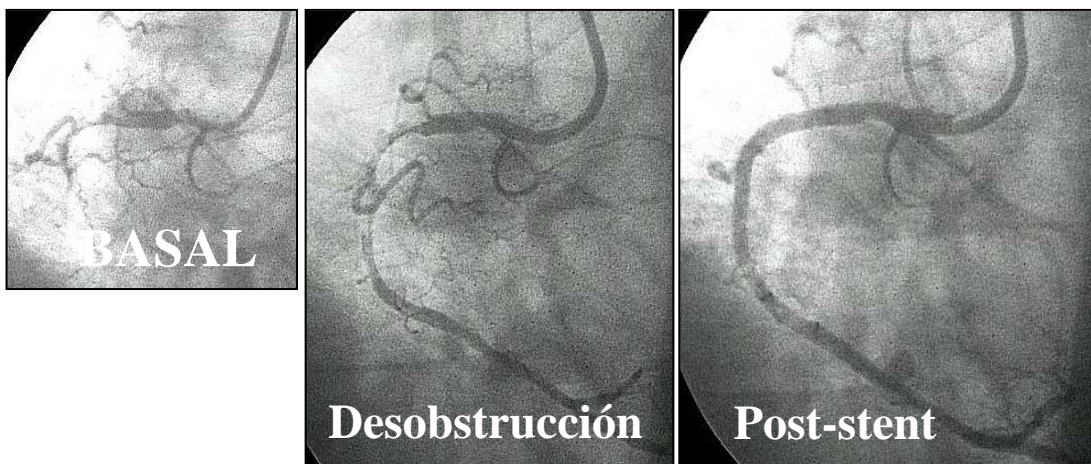


MOC: hombre, 62 años; diabético, dislipemia;
angor inestable.

- Localización: **CD MEDIA**

- Tipo de reestenosis: **proliferación, focal,**

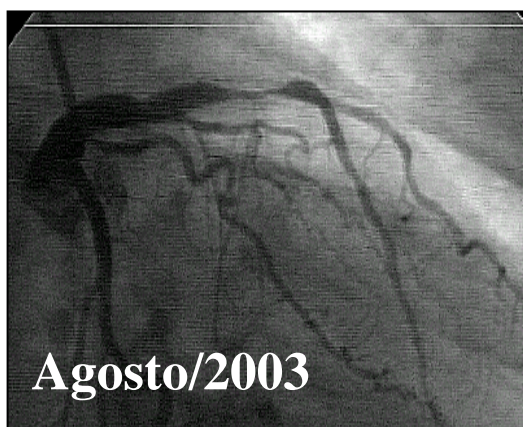
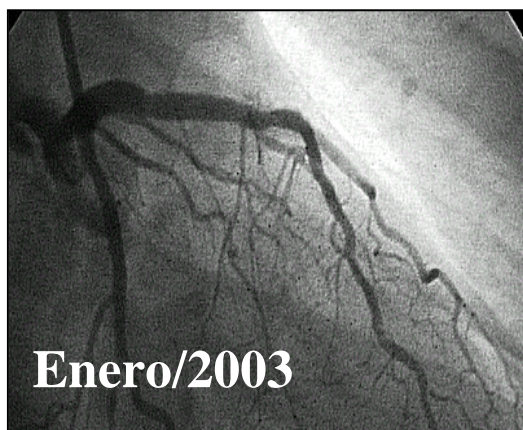
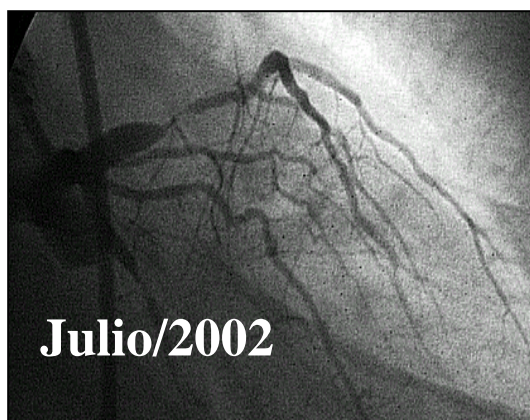
in-stent



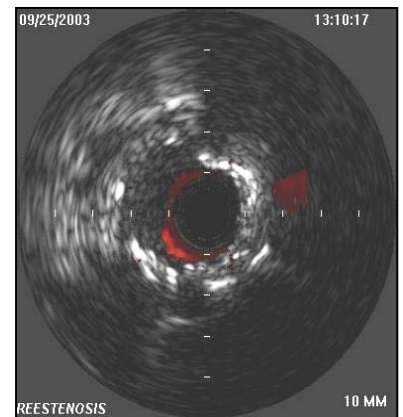
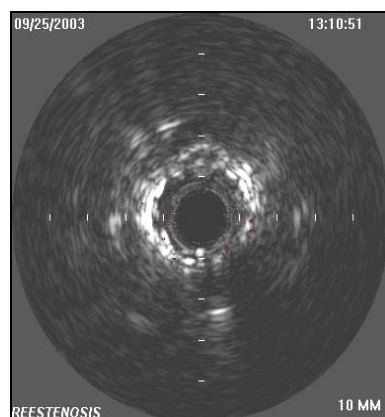
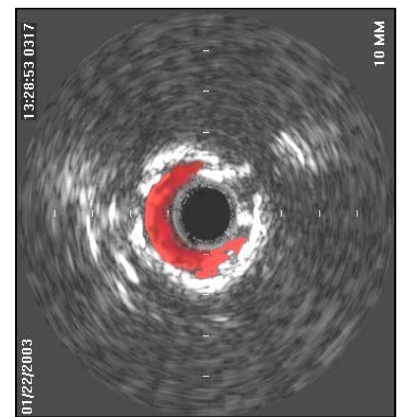
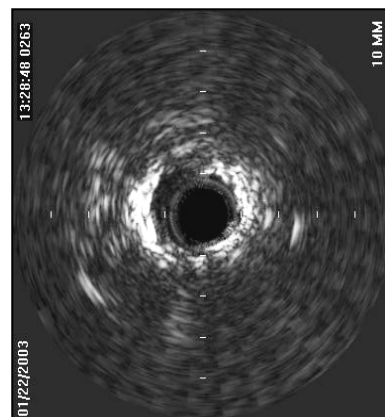
ACJ: mujer, 59 años; diabética, hipertensa y dislipémica; angor inestable

-Localización: **DA MEDIA**

-Tipo de reestenosis: **mixta, difusa, in-stent**



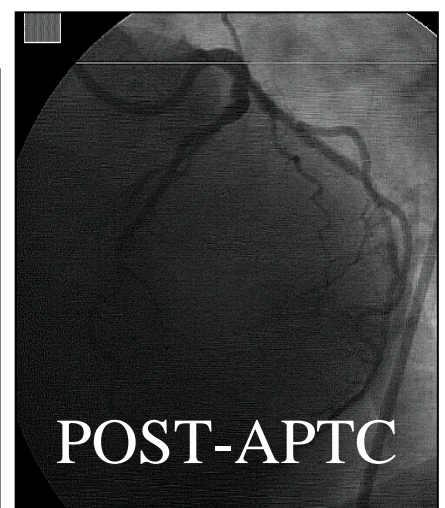
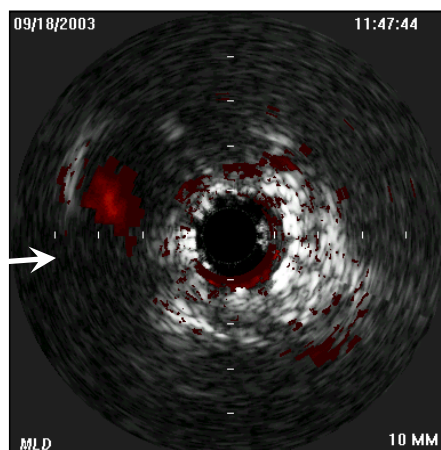
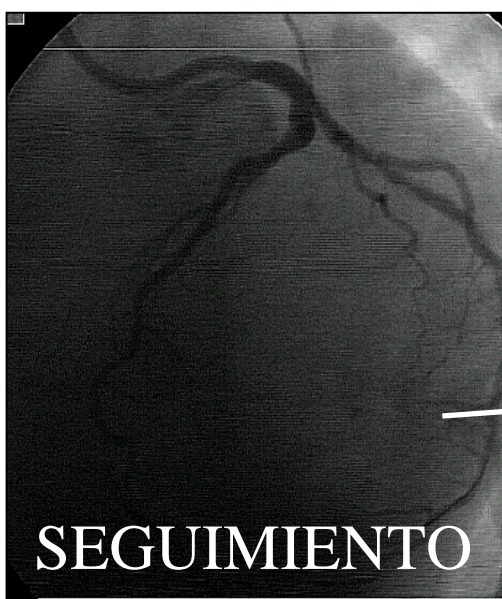
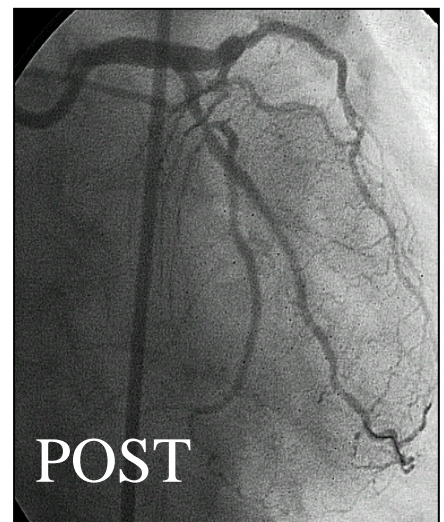
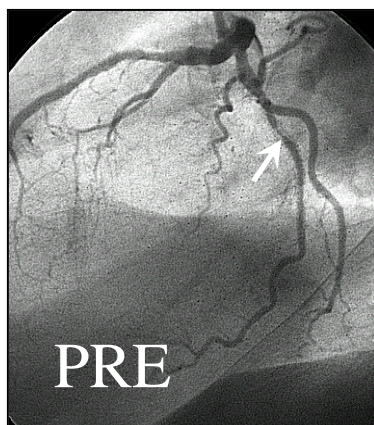
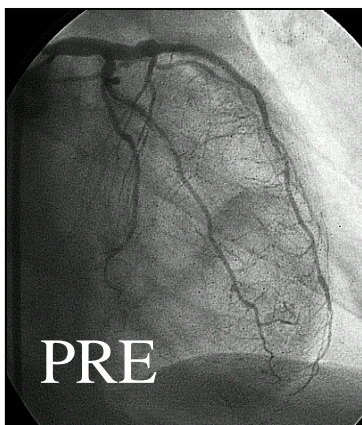
Reestenosis tardía



ECM: mujer, 65 años ; diabética, hipertensa,
dislipémica; angor inestable

-Localización: **CX MEDIA**

-Tipo de reestenosis: **constricción, focal,
borde distal**

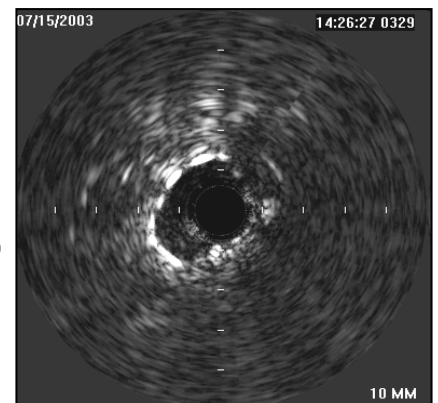
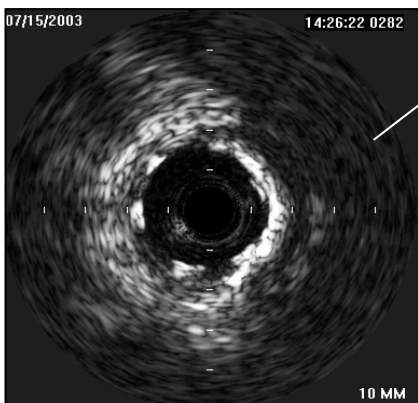
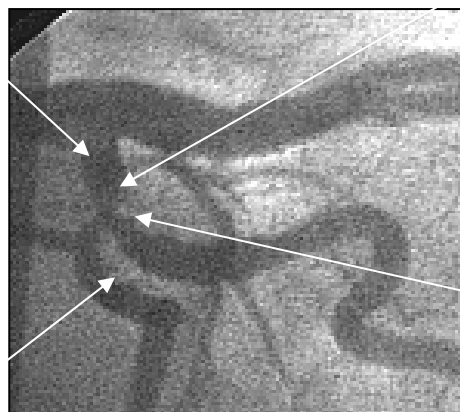
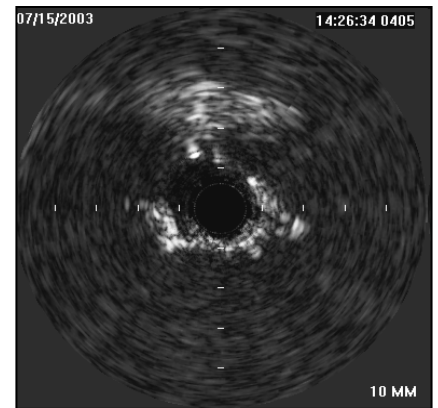
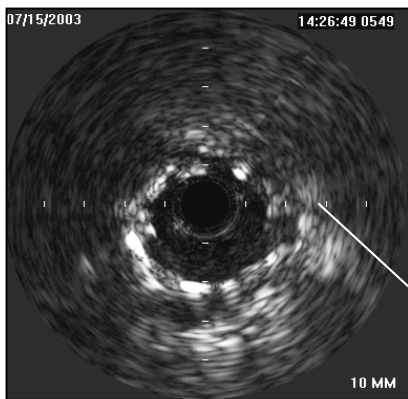
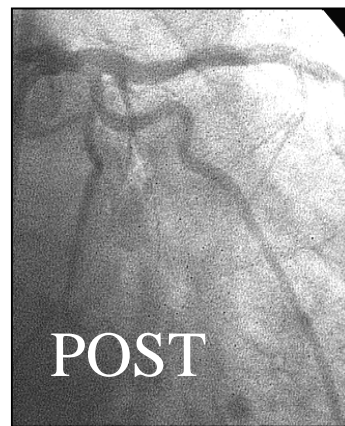
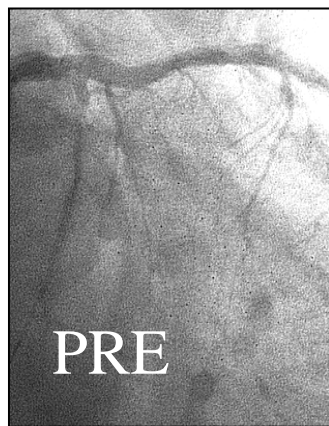


CJC: hombre, 79 años; exfumador, dislipémico;
angor inestable

- Localización: **CX PROXIMAL**

- Tipo de reestenosis: **constricción, focal,**

in-stent



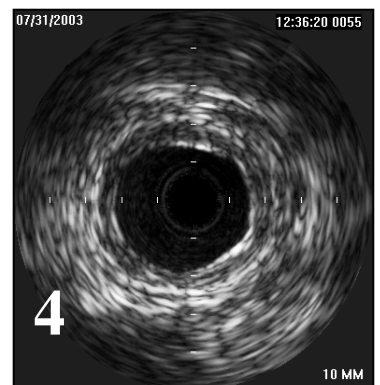
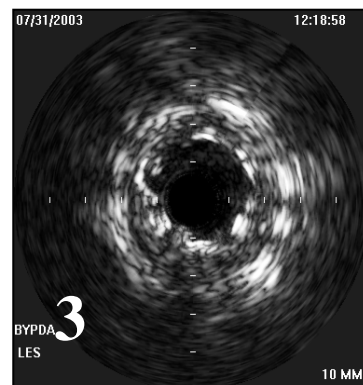
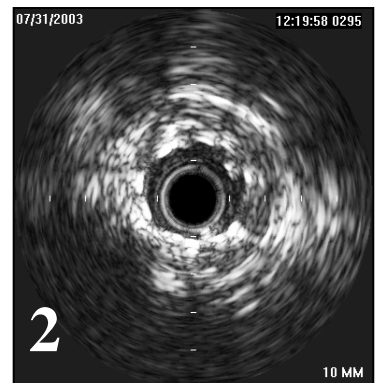
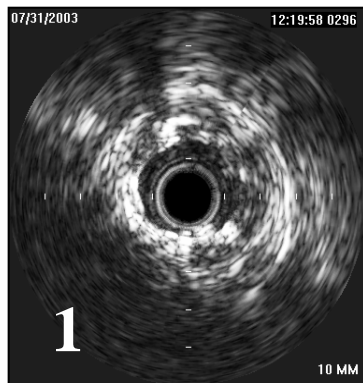
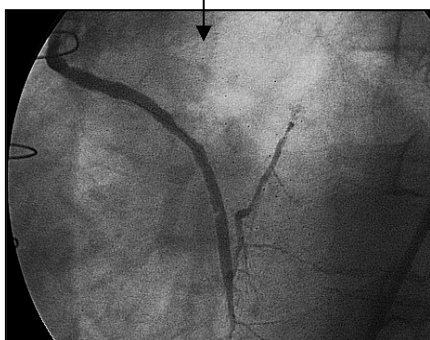
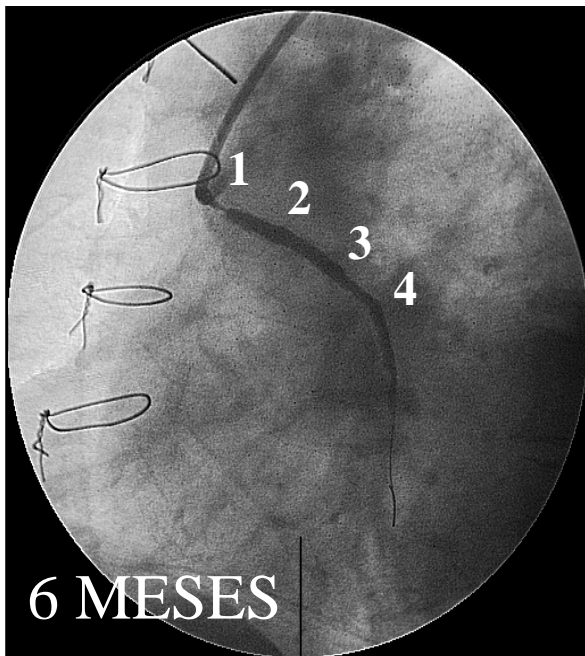
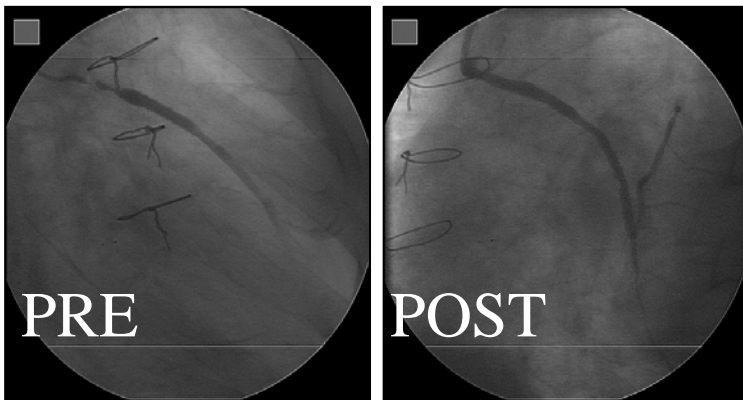
SEGUIMIENTO

JGC: hombre, 78 años; diabético, hipertenso, dislipémico; angor inestable.

-Localización: **OSTIUM INJERTO**

-Tipo de reestenosis: **proliferación, focal,**

in-stent

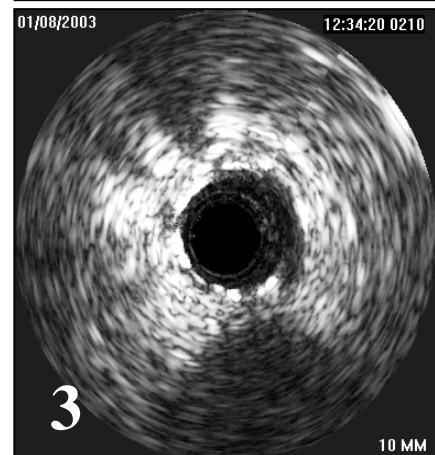
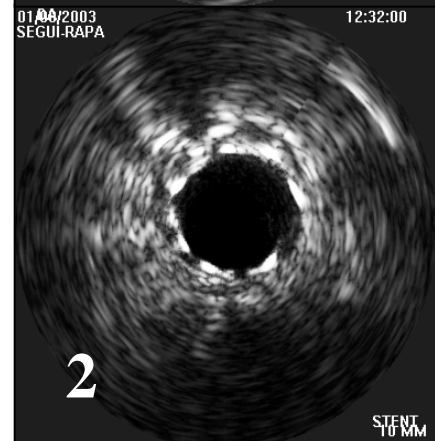
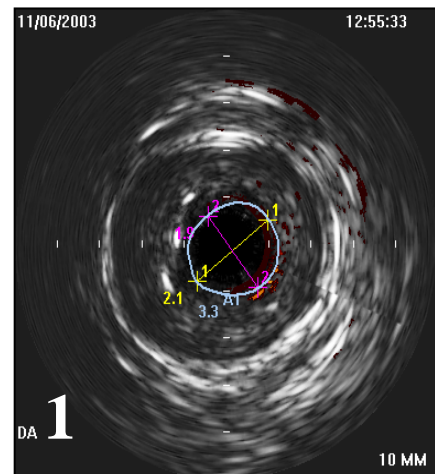
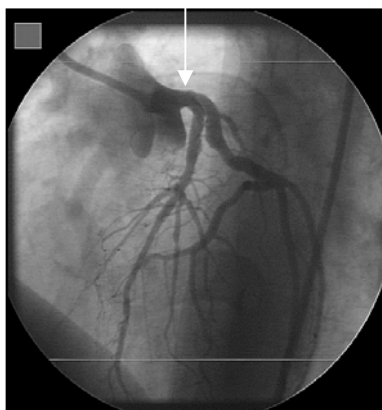
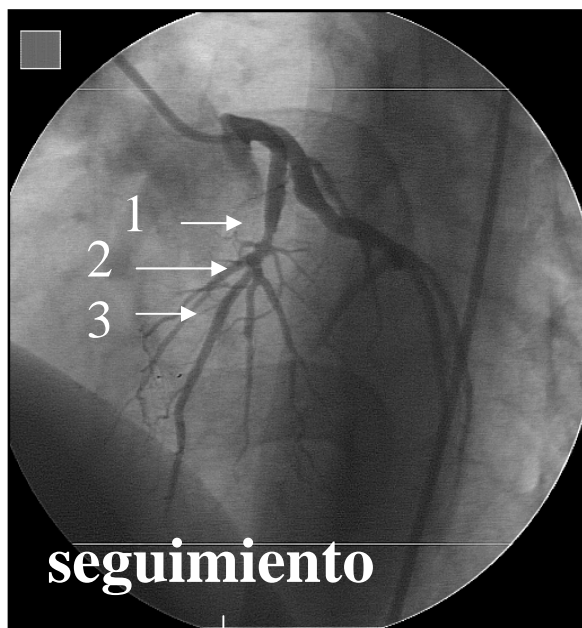
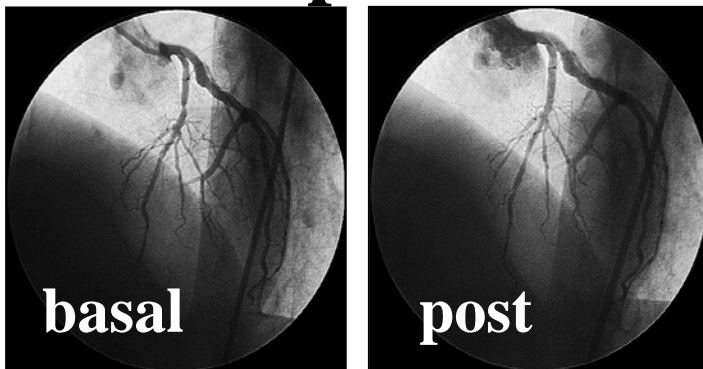


JSR: hombre, 44 años; fumador, dislipémico;
angor inestable

-Localización: **DA MEDIA**

-Tipo de reestenosis: **proliferación, focal,**

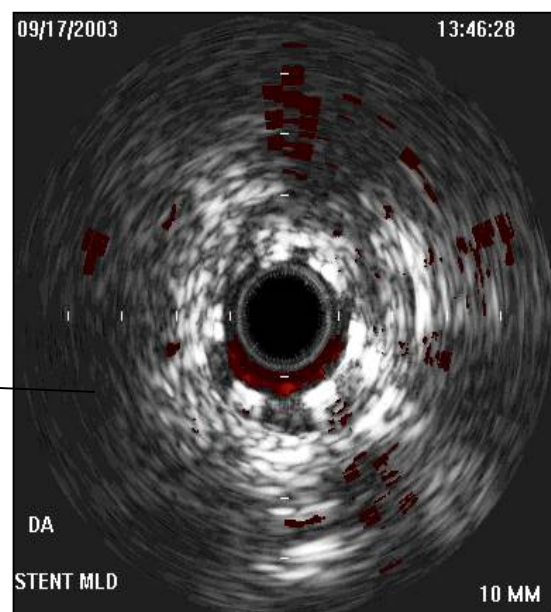
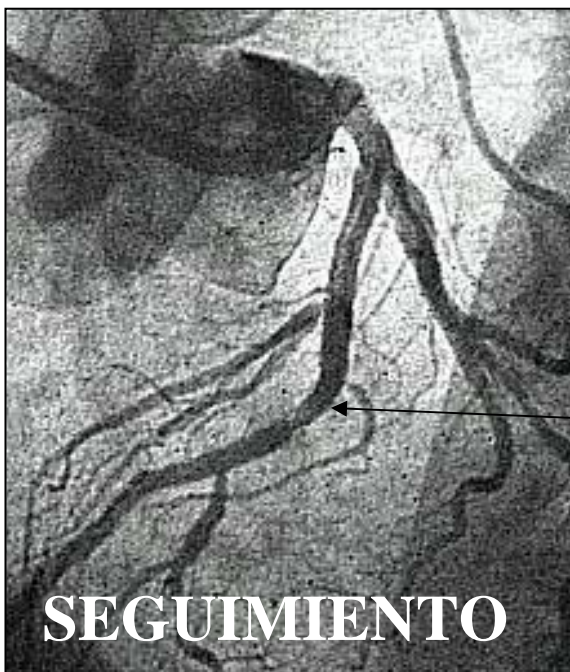
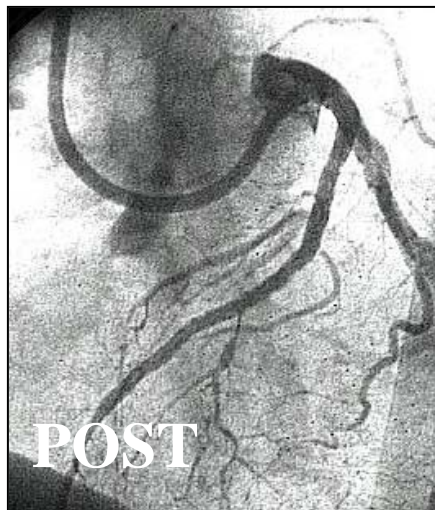
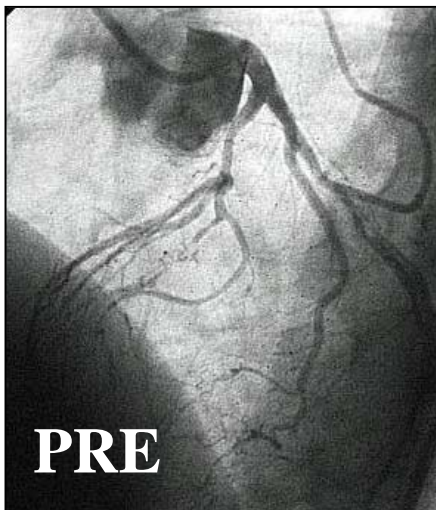
borde proximal



FJC: hombre, 63 años; hipertenso, dislipémico;
angor inestable

-Localización: **DA PROXIMAL-MEDIA**

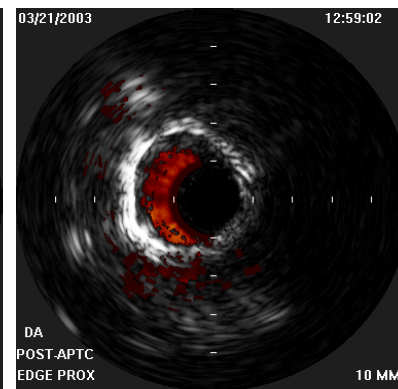
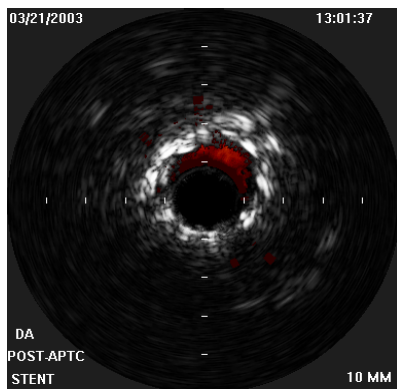
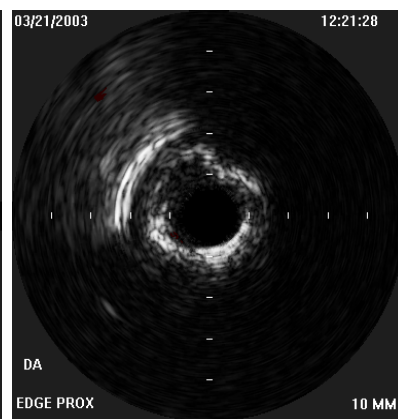
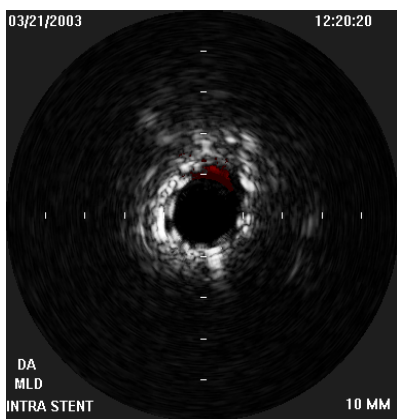
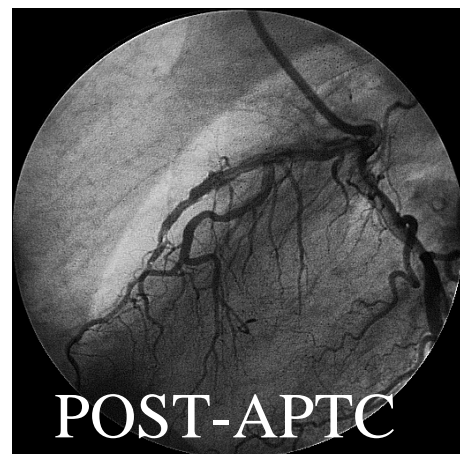
-Tipo de reestenosis: **constricción, focal,**
in-stent



GAS: hombre, 60 años; fumador; angor inestable

-Localización: **DA MEDIA**

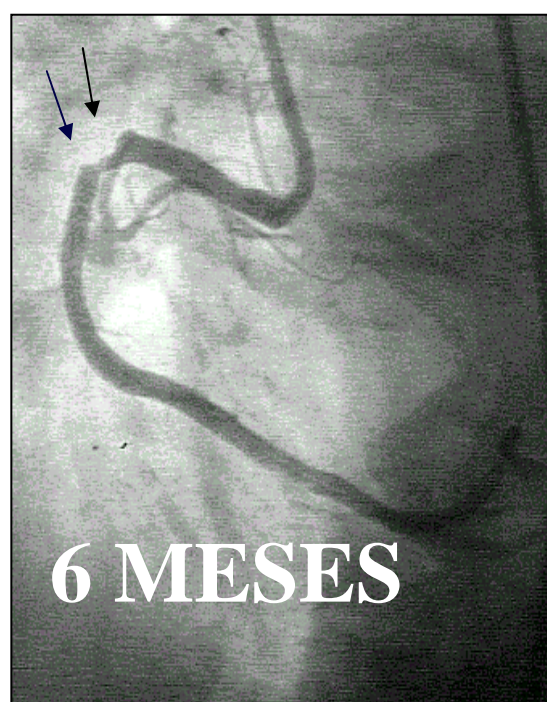
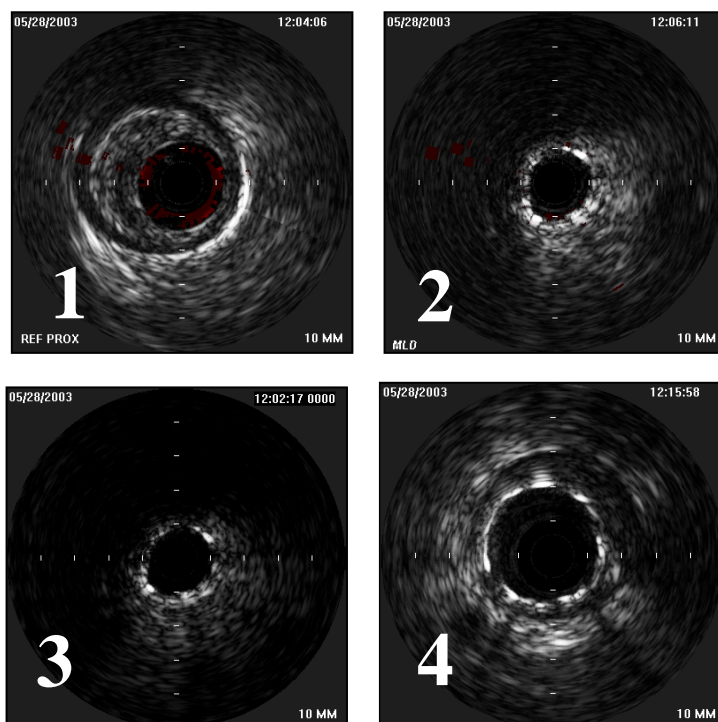
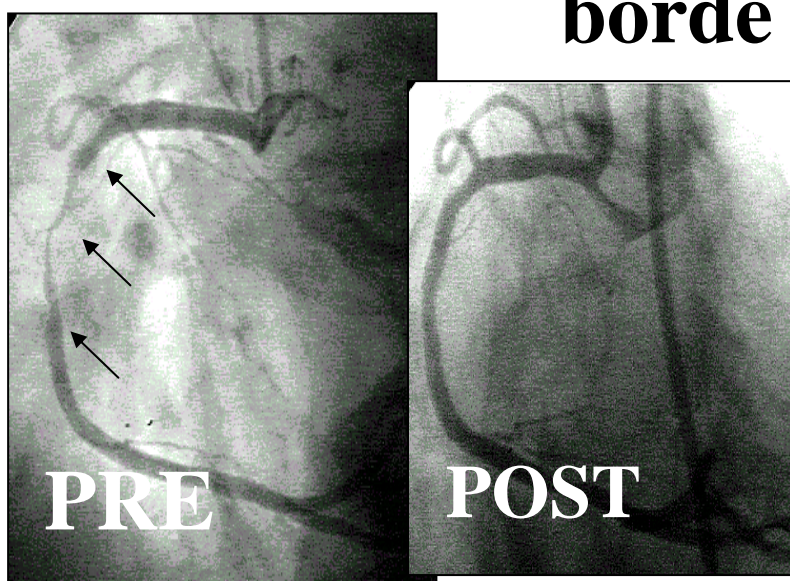
-Tipo de reestenosis: **constricción, focal,**
borde proximal-instant



RPM: mujer, 69 años; diabética, hipertensa, dislipémica; angor inestable

-Localización: **CD PROXIMAL**

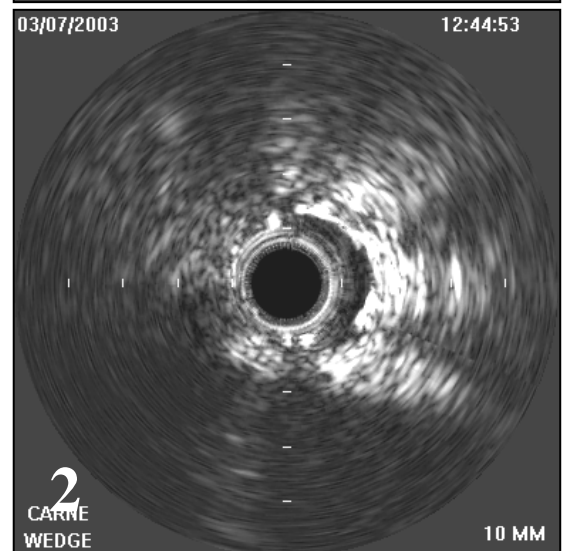
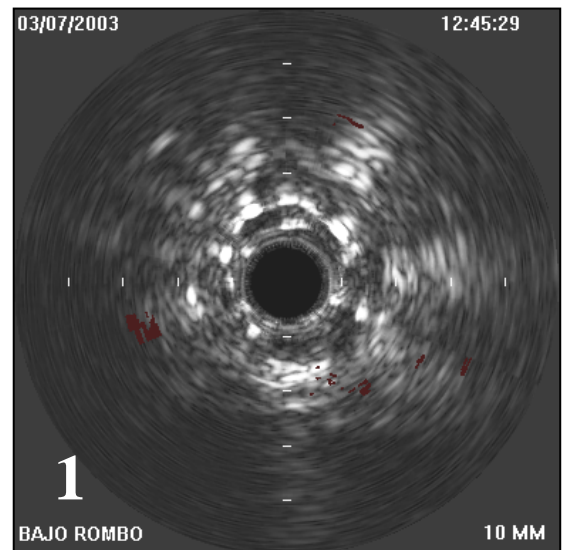
-Tipo de reestenosis: **constricción, focal, borde proximal**



JSJ: hombre, 69 años; diabético; infarto

-Localización: **DA MEDIA**

-Tipo de reestenosis: **proliferación, bifocal, in-stent**



JMR: hombre, 48 años; fumador; angor inestable

-Localización: **DA PROXIMAL**

-Tipo de reestenosis: **oclusión subaguda tardía, in-stent**

