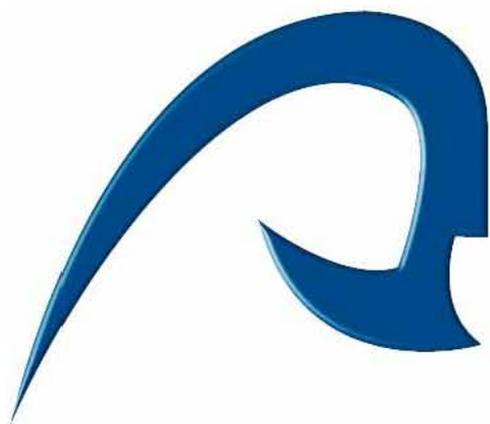


UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS



TESIS DOCTORAL

**“OPCIONES TERAPÉUTICAS INTERVENCIONISTAS
EN LA REESTENOSIS INTRASTENT”**

RAFAELA DEL CARMEN RAMÍREZ RODRÍGUEZ
Las Palmas de Gran Canaria
2006

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alfonso Medina, por su elegante dedicación al trabajo, por el afán diario en la enseñanza y perfección constantes, por el estímulo e inquietud en alcanzar nuevas metas y perseverancia en la investigación científica; gracias a ello ha visto la luz esta Tesis.

Al Dr. Enrique Hernández, por su calidad humana y gran vocación profesional, por su estímulo constante y su ansia de superación diaria, por su inestimable ayuda en la interpretación de los resultados y por sus sabios consejos.

Al Dr. Antonio Delgado, por el tiempo y dedicación empleados en la realización de esta Tesis, asimismo por poner a mi disposición sus amplios conocimientos médicos, informáticos y bioestadísticos.

Al Dr. Suárez de Lezo y su Equipo de grandes profesionales del Servicio de Cardiología del Hospital Reina Sofía de Córdoba, por su contribución en el desarrollo de este trabajo y demostrarme que a pesar de la distancia no hay barreras.

A todos los Adjuntos del Servicio de Cardiología del Hospital Dr. Negrín, por su aportación en lo personal y en lo profesional. Gracias por vuestra dedicación.

A Javier, Elena, Marta, Pedro, Bea, Jose y Mario, Residentes del Servicio de Cardiología del Hospital Dr. Negrín; por su apoyo y compañerismo que espero perduren siempre.

Al Personal de Hemodinámica, Pruebas no invasivas y Hospitalización; su humanidad y esfuerzo diario son la base que sustenta el alto nivel profesional que les caracteriza.

Al personal administrativo (Puri, Mariola, Malene) y al personal de reprografía (Juan Verona), por sus habilidades y destrezas que hacen posible trabajos como éste, por su apoyo humano en todo momento.

A mis amigos, que están siempre ahí en cualquier momento y circunstancia.

A mi familia, en especial a mis padres y hermanos, por compartir mis alegrías y preocupaciones. Gracias por estar siempre a mi lado.

A mis pacientes...

1.-INTRODUCCIÓN

1.-Angioplastia coronaria. Perspectiva histórica.....	2
2.-Stent intracoronario convencional	
2.1.-Introducción.....	9
2.2.-Características generales y aspectos técnicos.....	14
2.3.-Técnica de implantación.....	16
2.4.-Stents cubiertos con materiales biocompatibles.....	18
3.-Reestenosis tras revascularización coronaria.....	21
3.1.-Fisiopatología e histología de la Reestenosis.....	26
3.2.-Factores clínicos y angiográficos	30
3.3.-Patrones angiográficos de la Reestenosis Intrastent.....	33
4.-Métodos de valoración de la Reestenosis intrastent	
4.1.-Gradiente de presión intracoronario y reserva coronaria.....	36
4.1.-Reserva Coronaria y reserva de velocidad de flujo(RFF).....	36
4.2.- Reserva de flujo miocárdico fraccional.....	37
4.3.-Aspectos técnicos del cálculo de la RFF.....	40
4.2.-Ecografía intracoronaria durante el intervencionismo coronario.....	42
4.2.1.-Stent convencional.....	43
4.2.2.-Stent recubierto de fármacos.....	44
4.2.3.-Utilidad en pacientes con reestenosis.....	45
5.-Terapias aplicadas a la Reestenosis Intrastent.	
5.1.-Angioplastia con balón vs stent convencional.....	47
5.2.-Balón de Corte.....	51
5.3.-Dispositivos de Debulking.....	53
Aterectomía rotacional	
Aterectomía direccional	
5.4.-Láser.....	55
5.5.-Radiación Intracoronaria.....	55

5.6.-Stents intracoronarios de liberación de Sirolimus (Cypher®).....	64
5.6.1.- Diseño de un stent de drogas.....	64
2.-JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	78
3.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	81
3.1.- <u>ANGIOPLASTIA FACILITADA CON MULTIGUÍA Y MONITORIZACIÓN</u> <u>(FFR)</u>	
1.-Pacientes.....	82
2.-Angiografía coronaria.....	84
3.- Técnica.....	85
4.-Estudio de seguimiento clínico, angiográfico y ultrasónico.....	87
5.-Análisis estadístico.....	88
3.2.- <u>STENT DE LIBERACIÓN DE SIROLIMUS(CYPHER®)</u>	
1.-Pacientes.....	90
2.-Angiografía coronaria.....	92
3.- Técnica.....	94
4.-Estudio de seguimiento clínico, angiográfico y ultrasónico.....	95
5.-Análisis estadístico.....	96
4.-RESULTADOS	
4.1.- <u>ANGIOPLASTIA FACILITADA CON MULTIGUÍA Y</u> <u>MONITORIZACIÓN (FFR)</u>	
4.1.1.-Resultados inmediatos.....	99
4.1.2.-Resultados al seguimiento.....	103
4.2.- <u>STENT DE LIBERACIÓN DE SIROLIMUS (CYPHER®)</u>	
4.2.1.-Resultados inmediatos.....	106
4.2.2.-Resultados al seguimiento.....	107

5.-DISCUSIÓN.....	118
5.1.- <u>ANGIOPLASTIA FACILITADA CONMULTIGUÍA Y</u> <u>MONITORIZACIÓN (FFR)</u>	122
5.2.- <u>STENT DE LIBERACIÓN DE SIROLIMUS(CYPHER®)</u>	128
6.-CONCLUSIONES.....	139
7.- BIBLIOGRAFÍA.....	143

1.-INTRODUCCIÓN

1.-LA ANGIOPLASTIA CORONARIA: PERSPECTIVA HISTÓRICA.

El interés médico por acceder a órganos del cuerpo humano mediante su cateterización externa aparece en la historia a partir del año 3000 a.c. cuando los egipcios realizaron los primeros sondajes vesicales con tubos metálicos. La civilización griega empleó cañas huecas a modo de catéteres para el estudio de la función de las válvulas cardiacas en cadáveres.

En el año 1711, Hales llevó a cabo el primer cateterismo cardíaco; se lo realizó a un caballo, valiéndose de instrumentos tan rudimentarios como una cañería de cobre, una pipeta de vidrio y la tráquea de un ganso; pero no sería hasta 1844 cuando el fisiólogo francés Bernard acuñó el término de “cateterización cardíaca” y estudió las presiones intracardíacas en animales mediante el uso de catéteres percutáneos.

En 1929, en un pequeño hospital de Eberswald en Alemania, Werner Forssmann, un joven residente de cirugía, anestesió su propio antebrazo, insertó un catéter en su vena cubital anterior y se desplazó hasta la sala de rayos-x, donde documentó que el catéter estaba alojado en su aurícula derecha, demostrando de esta curiosa forma que un catéter podía insertarse de forma segura en el interior del corazón humano. Cournand y Richards emplearon por primera vez el cateterismo cardíaco como una herramienta diagnóstica en el año 1941, utilizando técnicas percutáneas para determinar el gasto cardíaco. Por todo ello, Forssmann, Cournand y Richards recibieron el Premio Nobel en 1956. Cournand afirmó en su discurso de aceptación “el cateterismo cardíaco ha sido... la llave de la cerradura”.

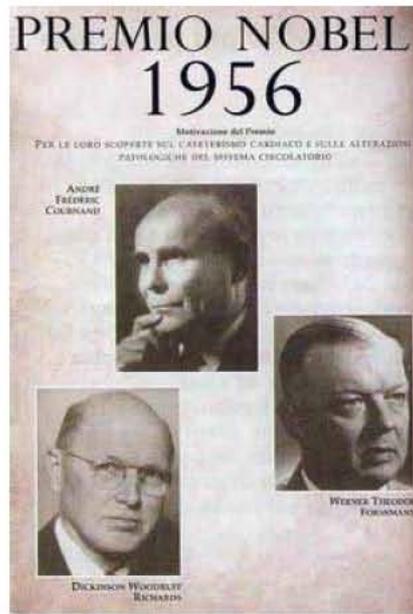


Fig 1. Dr. Forssmann, Dr Cournand y Dr Richards

En el año 1958 el Dr. Mason Sones, cardiólogo pediátrico, mientras realizaba en Cleveland Clinic una aortografía para el estudio de una enfermedad valvular, se percató que de forma accidental el catéter se había introducido en la arteria coronaria derecha del paciente, sin poder evitar que se inyectaran 30cc de contraste. De esta forma descubrió que las arterias coronarias toleraban la infusión de contraste opaco sin peligro de fibrilación ventricular. Este importante descubrimiento permitió por primera vez el diagnóstico preciso de la enfermedad coronaria y constituyó la base para futuras intervenciones terapéuticas, tales como la cirugía de bypass y, más tarde, la angioplastia coronaria.

El padre de la radiología intervencionista, Charles Dotter, un radiólogo vascular de la Universidad de Oregón en Portland, introdujo la angioplastia transluminal en 1964, trabajando con Melvin Judkins. Dotter utilizó múltiples catéteres para aumentar la

luz y desobstruir arterias de los miembros inferiores con enfermedad aterosclerótica. A pesar de su innovación, debido a la resistencia filosófica de la comunidad quirúrgica, a la dificultad para reproducir sus técnicas y a la aparición de complicaciones, la angioplastia fue rechazada e ignorada en los EEUU durante los siguientes 15 años.

En 1967, a los pocos meses de haberse realizado en Cleveland el primer bypass aortocoronario con injerto de vena safena, el Dr. Melvin P. Judkins que había estudiado la angiografía coronaria con el Dr. Sones, desarrolló su propio sistema de diagnóstico angiográfico, con la introducción de catéteres especializados y perfeccionando el acceso transfemoral mediante la técnica de punción inguinal.



Fig 2. Dr. Judkins y Dr. Sones

Tras aprender las técnicas de Dotter en Nuremberg, Andreas Grüentzig, un joven médico alemán que trabajaba en el Hospital Universitario de Zurich, Suiza, comenzó a soñar con la idea de añadir un balón a los catéteres de Dotter, empezó creando prototipos en su propia cocina, investigando sobre el diseño y posibles materiales viables. En 1975 inventó un catéter de doble luz equipado con un balón de polivinilclorhidrato que representaría el nacimiento de una revolución en medicina. Grüentzig presentó los resultados de su balón en experimentación animal durante la reunión de la American

Heart Association (AHA) de 1976, donde fueron recibidos con escepticismo general, aunque algunos supieron reconocer el potencial de sus trabajos. El Dr. Richard Myler del Saint Mary's Hospital en San Francisco le propuso su colaboración para la realización de la primera angioplastia coronaria, la cual se efectuó de forma intraoperatoria durante una intervención de bypass. El 16 de Septiembre de 1977, en Zurich, Grüentzig marcó un hito en la cardiología intervencionista, al efectuar de forma programada la primera angioplastia coronaria transluminal percutánea con catéter balón en un humano despierto¹. Y sería aquel mismo año, cuando presentó en la reunión de la AHA en 1977 los resultados de sus primeras cuatro angioplastias; y en esta ocasión la comunidad científica irrumpió en una ovación, como reconocimiento a su descubrimiento.

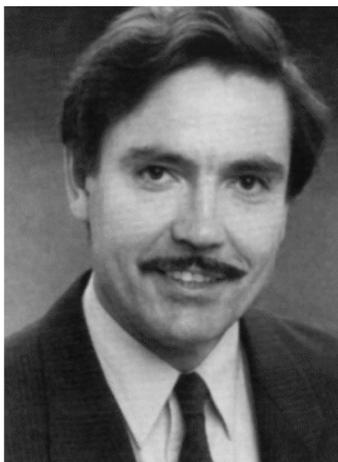


Fig 3. Dr. Andreas Grüentzig

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) inauguró la era del “intervencionismo coronario”. En sus inicios la ACTP se reservó para pacientes con lesiones coronarias, cortas, concéntricas, no calcificadas, situadas en segmentos arteriales proximales, rectos y sin que estuviesen afectos ramos marginales en bifurcación. Esta selección refleja las limitaciones que, en aquellos momentos,

presentaba el material de dilatación disponible y la desconfianza acerca de la respuesta al barotrauma de las lesiones más complejas. La falta de experiencia en la evolución clínica subsiguiente aconsejaba, por otra parte, limitar el procedimiento a los pacientes que presentaran angina no controlable con el tratamiento médico máximo y a aquellos que fueran buenos candidatos para revascularización quirúrgica, en caso de que la angioplastia fallara.

La eficacia de la ACTP se puso de manifiesto por el análisis de la evolución a largo plazo de los primeros casos dilatados por Grüentzig en Zurich². Ocho años después, el 68% de los 133 pacientes tratados con éxito inicial estaban asintomáticos y el 30% habían presentado reestenosis, que se trató con nueva dilatación o cirugía de injerto aortocoronario, sólo hubo cinco muertes de origen cardiaco. De los 427 pacientes a los que se realizó angioplastia en la Universidad de Emory en Atlanta en 1981³, la supervivencia a los diez años fue del 91%, incluyendo a un 30% con dilatación repetida por reestenosis y a un 23% en el que se indicó tratamiento quirúrgico; a los diez años, el 55% de los pacientes estaba libre de muerte, infarto o cirugía adicional. La angioplastia evolucionó a la enfermedad de múltiples vasos, y una de las primeras observaciones sobre el resultado final de la angioplastia en estos pacientes vino de la mano del estudio patrocinado por el National Heart, Lung and Blood Institute iniciado en 1979⁴ con la finalidad de validar la técnica, en el que participaron 73 centros de todo el mundo y que culminó con el registro de 1985-86⁵, que demostró una mayor supervivencia a los cinco años en los pacientes con enfermedad de un vaso en comparación a aquellos con enfermedad multivaso.

Desde entonces y hasta el momento actual, la técnica de ACTP no sólo se ha convertido en un tratamiento aceptado para un reducido grupo de pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria, sino que ha expandido sus indicaciones en el terreno clínico (angor inestable, infarto agudo de miocardio, disfunción ventricular^{6,7} y anatómico (lesiones calcificadas, en segmentos distales, excéntricas, en ángulo, en bifurcación, en injertos de vena safena o de arteria mamaria⁸ y en la enfermedad multivaso⁹ o de tronco¹⁰). Las indicaciones de la angioplastia han ido creciendo paralelo a los avances tecnológicos, que han logrado crear sistemas con elevado empuje, alta navegabilidad, muy dirigibles y de bajo perfil con los que es posible el acceso a casi cualquier tipo de lesión situada a cualquier nivel del árbol coronario. De igual importancia ha sido el desarrollo de nuevas generaciones de angiografía digital, que mejoran espectacularmente la imagen radiológica e introducen la posibilidad de cuantificación angiográfica automática inmediata. Por último la introducción de nuevos dispositivos que permiten el tratamiento de lesiones desfavorables y de las complicaciones que pueden ocurrir con la angioplastia convencional (aterectomía direccional, el rotablator, el láser y los stents) y el uso de mecanismos de apoyo hemodinámico (perfusión coronaria, soporte cardiopulmonar femoro-femoral, balón de contrapulsación...), han permitido que la angioplastia se realice ahora con mayor confianza y seguridad, incluso en pacientes anteriormente considerados de riesgo inaceptablemente alto.

De la importancia que ha cobrado la revascularización percutánea coronaria nos da idea un hecho. En España en el año 1994 se realizaron 10433 procedimientos de revascularización coronaria percutánea (9076 fueron con angioplastia coronaria mediante cateter balón convencional y 1350 con los denominados nuevos dispositivos)

versus unos 6000 procedimientos de revascularización quirúrgica coronaria. Esta diferencia ha ido progresando de forma que en 1997 se realizaron 18545 procedimientos de revascularización percutánea (de los cuales 11417 fueron stent, 6438 angioplastia con balón y 690 con otros procedimientos) frente a aproximadamente 10000 intervenciones quirúrgicas¹¹.

En numerosos estudios aleatorizados se ha comparado la angioplastia con la cirugía: RITA¹², GABI¹³, EAST¹⁴, ERACI¹⁵, CABRI¹⁶, BARI¹⁷, MASS¹⁸, Toulouse¹⁹, Lausanne²⁰. La mayor parte de estos estudios son en enfermedad multivaso, en algunos se valora la enfermedad monovaso de la arteria descendente anterior, como los estudios MASS y de Lausanne. En general las conclusiones fueron que no existían diferencias en términos de infarto o muerte a medio plazo, con mayor morbi-mortalidad inicial en el grupo quirúrgico y mayor necesidad de revascularización percutánea repetida en el grupo de la angioplastia (35% vs 4%). Estos resultados se mantienen a los 8 años de seguimiento en el estudio EAST^{3,21}. Sin embargo, menos de un 10% de los pacientes cumplieron los criterios de inclusión: ser buen caso tanto para angioplastia como para cirugía.

No obstante la angioplastia coronaria tiene dos importantes problemas que limitan su utilidad: la reestenosis y la oclusión coronaria post-angioplastia (APTC). Ambas han estimulado el desarrollo de nuevos dispositivos en los últimos años, con la intención de disminuir la incidencia de estas situaciones y proporcionar un tratamiento más eficaz de las mismas.

2.-STENT INTRACORONARIO CONVENCIONAL

2.1.-INTRODUCCIÓN

El término stent alude al apellido de un dentista británico del siglo XIX, Charles R. Stent, inventor de un sistema de impresión dental utilizado posteriormente para sujetar los injertos cutáneos hasta que se completaba su cicatrización^{22,23}. Se trataba de un conjunto de dispositivos tubulares, más o menos rígido, que se expanden en el interior de los conductos orgánicos para conseguir que su luz sea permeable y amplia.

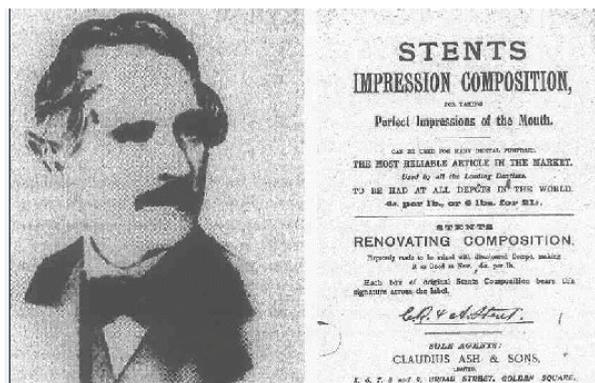


Fig 4. Dr. Charles R. Stent

La introducción de los stents en la patología vascular se debe a Charles Dotter²⁴, quien en 1964 ensayó en el animal experimental su efecto de “andamiaje” interno para mejorar el resultado de la dilatación de las estenosis arteriales periféricas. Este concepto fue trasladado a la patología coronaria humana en 1986 por Jacques Puel y Ulrich Sigwart, autores de la primera implantación de un stent coronario²⁵ seguidos por Roubin²⁶ y Shatz²⁷ en 1987 en USA.

La aplicación del stent en las estenosis coronarias se basa en el soporte mecánico que proporcionan estos dispositivos, del que derivan los beneficios potenciales siguientes: 1) en primer lugar, cuando surge una disección obstructiva después de una dilatación con balón, la expansión de un stent puede eliminar el colgajo de la luz y fijar el desgarro de la íntima en la pared arterial, lo que normaliza la geometría luminal y las condiciones reológicas locales, resolviendo la eventual situación de isquemia aguda secundaria²⁸⁻³⁰; 2) por otra parte, la implantación de un stent proporciona una situación de rigidez capaz de neutralizar la recuperación elástica de la arteria y de desplazar el volumen estenosante en sentido subadventicial, repercutiendo en una luz de gran amplitud que elimina las turbulencias y compensa la reacción hiperplásica, reduciendo la probabilidad de reestenosis^{31,32}.

En su primera etapa las indicaciones del stent fueron: tratamiento de la reestenosis tras una angioplastia inicial exitosa; manejo de la oclusión coronaria aguda tras angioplastia; y tratamiento de la enfermedad obstructiva en los injertos de safena. No obstante, la experiencia inicial con los 3 modelos de stents existentes a principios de los 90 (Wallstent, Gianturco-Roubin y Palmaz-Schatz) no fue muy favorable por las dificultades técnicas de la implantación, la existencia de una alta tasa de oclusión subaguda^{33,34} y de complicaciones hemorrágicas vasculares³⁵, derivadas del intenso régimen de anticoagulación entonces utilizado.

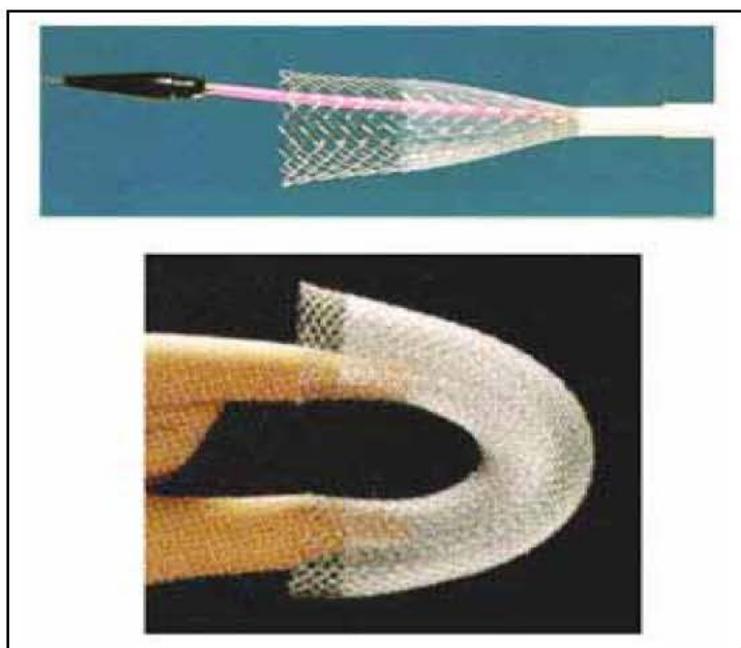


Fig 5.- Stent Autoexpandible de Sigwart (Wallstent).

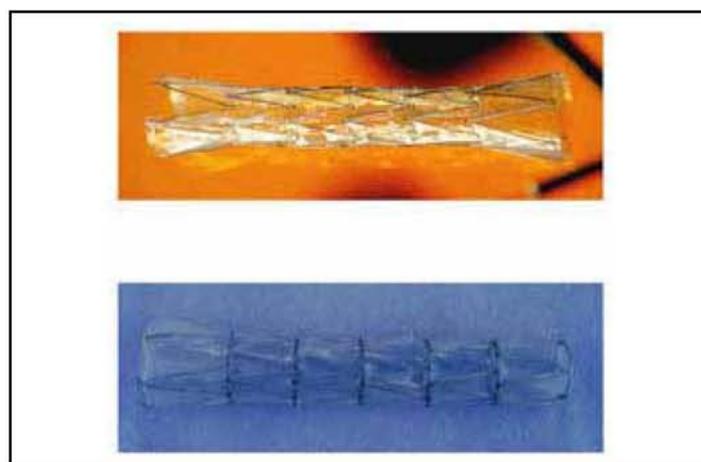


Fig 6.- Stent de Gianturco-Roubin de acero inoxidable.

Sin embargo, a partir de entonces la experiencia con el stent fue mejorando progresivamente y su utilidad quedó demostrada en situaciones de angioplastia con balón fallida o complicada. Múltiples diseños observacionales han ilustrado consistentemente la indicación del stent como dispositivo de “rescate” tras angioplastia fallida^{36,39}

El papel del stent como tratamiento de la reestenosis postangioplastia fue igualmente estudiado en esta primera etapa¹⁵. El stent Wiktor se implantó en 50 pacientes consecutivos con reestenosis, como parte de un registro Europeo. El éxito de la implantación alcanzó el 98%. Ocurrió una oclusión aguda o subaguda en 5 pacientes (10%) y se objetivó reestenosis angiográfica en 13 pacientes (26%) a los cinco meses después de la implantación del stent.

En 1991, investigadores Europeos y Estadounidenses insistieron en el empleo del stent y se iniciaron estudios randomizados (Benestent I, STRESS I) para comparar el stent a la angioplastia con balón en pacientes altamente seleccionados con lesiones localizadas de reciente aparición en arterias coronarias nativas. Estos estudios, publicados en 1994, constituyeron la primera demostración de una reducción en las tasas de reestenosis; y ello era debido a una intervención mecánica^{40,41}

En 1994, la trombosis subaguda del stent constituyó un inconveniente importante. En 1991 un registro multicéntrico Europeo publicó un 20% de incidencia de oclusión subaguda, frente a un 3-5% de trombosis subagudas publicadas en el estudio Benestent I de 1994^{40,32}. Fue en 1994 cuando comenzó la era de implantación

generalizada del stent, junto a la aparición de dos factores que redujeron asombrosamente las complicaciones relacionadas con la implantación del mismo: la introducción de nuevos regímenes antitrombóticos basados en la asociación de ticlopidina y aspirina como agentes antiagregantes tras la colocación del stent, y una técnica de implantación a alta presión que permite una expansión óptima. ^{42,43}

2.2.-CARACTERÍSTICAS GENERALES Y ASPECTOS TÉCNICOS DEL STENT CONVENCIONAL

Los requisitos que debe cumplir un stent afectan tanto a su diseño como a su composición y se relacionan con la técnica de implantación y con las reacciones que puede desencadenar un material extraño al contactar con los componentes biológicos del lecho intravascular. En este sentido, el stent “ideal” debería reunir las siguientes características: 1) bajo perfil y alta flexibilidad longitudinal, que faciliten su progresión a través de los catéteres guía y su implantación en localizaciones de difícil acceso; 2) gran capacidad de expansión, para asegurar un sellado firme de la pared arterial y conseguir una amplitud óptima de luz intravascular; 3) alta rigidez transversal postexpansión, que neutralice la recuperación elástica de la pared del vaso y evite el colapso de la endoprótesis; 4) máxima resistencia a la corrosión y al efecto de flexión-torsión de las contracciones cardíacas, que asegure su durabilidad; 5) buena visibilidad fluoroscópica, que permita la ubicación exacta del dispositivo en la localización deseada y 6) alta biocompatibilidad, para que la reacción trombótica y la inducción de proliferación neointimal sean mínimas.

Los prototipos actuales son estructuras metálicas más o menos flexibles clasificables por su mecanismo de expansión, diseño y composición. Los stents de uso habitual en arterias coronarias se denominan balón-expandibles, porque se montan sobre un balón de angioplastia y con el inflado de éste, en la ubicación elegida, se logra la expansión del stent y su fijación a la pared arterial. El stent de Palmaz-Schatz⁴⁴ consta de dos tubos fenestrados de acero inoxidable unidos por una articulación, y ha sido la

endoprótesis más utilizada hasta la aparición de stents de nueva generación. Otros diseños de este grupo, como el alambre helicoidal de acero inoxidable de Gianturco-Roubin⁴⁵, el alambre helicoidal de tantalio de Wiktor⁴⁶, y la malla cilíndrica de tantalio de Strecker⁴⁷, se diferenciaban del stent Palmaz Schatz por su mayor flexibilidad longitudinal y su menor resistencia radial.

El stent autoexpandible de Sigwart (Wallstent)²⁵, es una malla cilíndrica de acero inoxidable con un ingenioso diseño en forma de resorte que alcanza automáticamente su expansión máxima al retirar la vaina de sujeción en el segmento vascular deseado. Este dispositivo, con excelentes condiciones de flexibilidad y resistencia radial, es complejo de ubicar y ocasionó una elevada tasa de oclusión trombótica tras su utilización en arterias coronarias⁴⁸, por lo que fue excluido para su uso en este campo en 1990, sin embargo, la aparición de nuevos regímenes antitrombóticos, los buenos resultados obtenidos recientemente en injertos aortocoronarios^{49,50}, junto con las modificaciones en su diseño (se sustituyó el acero inoxidable por una aleación de cobalto y platino; Wallstent de Schneider, Bulacha, Suiza) han hecho posible su reintroducción en 1994.

Se han comercializado gran cantidad de nuevos stents⁵¹, entre los más utilizados en la clínica se hallan los últimos diseños Palmaz Schatz de segunda generación, más rígidos y diferentes longitudes, el ACS Multi-Link coronary stent y el ACS Multi-Link RX Duet, el AVE Micro-stent, el NIR stent de acero inoxidable y semiflexibles; junto con los nuevos stents ultraflexibles Cordis stent de tantalio, Gianturco-Roubin II de acero inoxidable y el Jostent Plus/Flex de acero inoxidable.

Ninguno de estos modelos reúne todas las condiciones exigibles al stent “ideal”. Su durabilidad es desconocida y el carácter trombogénico inherente del metal puede desencadenar la obstrucción de la endoprótesis durante el periodo de reendotelización.

2.3.-TÉCNICA DE IMPLANTACIÓN.

Los stents autoexpandibles requieren la predilatación de la lesión con un balón de angioplastia convencional a través de un catéter guía estándar de 8F ó 9F. Tras la predilatación el catéter balón se sustituye por el sistema de suelta del stent, que se ubica adecuadamente en el lugar de la lesión. El stent se libera retirando la vaina que lo constriñe, con la consiguiente expansión y acortamiento del stent en la luz vascular. El diámetro del stent debe ser ligeramente superior al diámetro de referencia y pueden requerirse inflados adicionales ⁵².

El stent Palmaz-Schatz ha sido el más utilizado y por ello su técnica de implantación se ha descrito con detalle. Usualmente se usa un catéter guía 8F. Deben obtenerse angiografías de la arteria responsable en varias proyecciones. Si es posible se deben utilizar marcadores tales como ramas laterales o clips quirúrgicos para delimitar la lesión diana. Se pasará una guía 0.014 pulgadas cruzando la lesión. Normalmente es necesaria la predilatación de la lesión con un balón de menor tamaño. La razón de dilatar con balones de menor tamaño es prevenir un excesivo daño de la pared arterial antes de la implantación del stent. Debe retirarse el balón sin perder la posición de la guía. El stent montado sobre balón se avanza hacia la arteria apropiada hasta cruzar la lesión. En este momento se llega a un punto de máxima importancia en el que se debe

prestar un cuidado extremo en emplazar el stent en el lugar exacto. El stent se implanta mediante el inflado del balón hasta la presión necesaria para asegurar una adecuada y uniforme expansión de la endoprótesis (este proceso normalmente lleva unos 15 segundos). El balón será desinflado y retirado, dejando la guía ubicada en su posición. Se debe repetir una nueva angiografía para, si es necesario, sobreexpandir el stent con un balón de mayor tamaño, preferiblemente balones cortos a alta presión⁵³.

La técnica de aplicación de altas presiones con balones no distensibles en todos los stents tubulares y algunos de estructura filamentosos, ha permitido bajar la incidencia de oclusión aguda a cifras cercanas al 1%⁵⁴ en el caso del stent de Palmaz-Schatz. Aunque actualmente es la práctica habitual, hay que prestar especial cuidado en no sobredimensionar el balón y en no aplicar altas presiones en segmentos de vaso no sustentados por stent por el peligro de disecciones importantes proximales o distales al stent que obligarían a la colocación de otros stents adicionales.

Distintos materiales, cubiertos y diseños se desarrollaron en búsqueda del stent ideal. La administración sistemática de varios agentes farmacológicos han tenido pequeño efecto en la aparición de reestenosis. Los stents cubiertos con materiales biocompatibles, anticoagulantes y corticoesteroides se examinaron tanto en estudios animales y en humanos. La mayoría de ellos han tenido poco éxito, excepto los stents de drogas.

2.4.-STENTS CUBIERTOS CON MATERIALES BIOCOMPATIBLES.

La biocompatibilidad de los stents cubiertos con distintos materiales incluyendo carbón, oro, carburo de silicio y fosforilcolina se han investigado en humanos ⁵⁵.

El **stent con carbono** es una cubierta de metal con una película de carbono que se piensa que es menos trombogénico que los stents no cubiertos. Los resultados sugieren que es bien tolerado en vivo y posiblemente inhibe la hiperplasia especialmente en pacientes de alto riesgo ⁵⁶.

El **oro** se ofrece como un material biocompatible y se piensa que es ideal como cubierta de los stents coronarios por sus propiedades radioopacas ⁵⁶. Por un lado hay estudios que demuestran la equivalencia respecto a los no cubiertos ^{57,58}, pero hay otros que concluyen que estos stents pueden incrementar la hiperplasia neointimal comparada con los stents no cubiertos, aunque los pacientes con un más alto riesgo para estenosis fueron inscritos ^{59,60}. El seguimiento angiográfico a los 6 meses demostró una pérdida tardía relativamente alta. En resumen, los resultados no han sido concluyentes y la tasas de reestenosis parece no ser mejor que aquellos obtenidos con stents de acero no cubiertos.

El **carburo de silicio** es un inerte semiconductor que puede ser cubierto sobre superficies prostéticas y muestra ser relativamente biocompatible y hemocompatible en estudios in vitro ^{61,62}. Este tipo de stent parece ser menos trombogénico que los stents no

cubiertos¹⁷, pero los estudios realizados en el seguimiento no disminuyen la tasa de reestenosis.

Se han evaluado a través de cinco estudios no randomizados las propiedades de los stents cubiertos con **fosforilcolina**, un polímero fosfolipídico. Aunque son bien tolerados⁶⁴, no está claro que estos stents inhiban la hiperplasia neointimal de forma significativa.

Stents cubiertos con heparina

Los resultados que sugerían la equivalencia entre stents no cubiertos y los stents cubiertos con heparina en lesiones de bajo riesgo dio lugar a otros investigadores a examinar la eficacia de stents cubiertos con heparina en lesiones más complejas. Estos stents son bien tolerados, la tasa de trombosis subaguda es baja pero no parecen tener un impacto significativo a largo plazo sobre la morbilidad o las tasas de reestenosis comparadas con los stents no cubiertos.

Stents cubiertos con corticoesteroides y agentes antimitóticos

No hay estudios randomizados publicados en humanos examinando stents cubiertos con corticosteroides. El estudio First In Man (FIM) fue el primer estudio no randomizado en humanos para investigar stents cubiertos con agentes antimitóticos. Se evaluó la eficacia de los stents cubiertos con sirolimus en la inhibición de la hiperplasia neointimal^{65,66}. Rensing y colaboradores⁶⁶ publicaron la experiencia Europea con el stent cubierto con sirolimus en 15 pacientes como parte del estudio FIM demostrándose

que estos stents tienen un efecto inhibitorio potente en la hiperplasia neointimal en humanos. Los resultados de tres estudios que estudiaron los stents cubiertos con QP-2, un análogo del taxano, son menos concluyentes. Los stents cubiertos con QP-2 parecen tener un efecto antiproliferativo, pero no altera significativamente las tasas de reestenosis en lesiones de alto riesgo. Se ha publicado la excesiva proliferación de placas ateroscleróticas proximal y distal a ambos lados de la inserción de este último tipo de Stent.

En definitiva los estudios observacionales en humanos sugieren que los stents cubiertos con materiales inertes no tienen un impacto significativo en la reestenosis. No está claro si los stents de fosforilcolina disminuyen la tasa de reestenosis, pero parecen ser bien tolerados y tienen una ventaja añadida de actuación potencial como reservorio de un agente antiproliferativo para la liberación de fármacos. Los stents cubiertos con heparina reducen la trombosis subaguda pero no tienen un efecto inhibitorio significativo sobre la hiperplasia neointimal. Muchos estudios pequeños observacionales que examinan los stents cubiertos con agentes antimitóticos en humanos sugieren que tienen un efecto potente inhibitorio sobre la hiperplasia neointimal. Los stent cubiertos con QP-2 producen trombosis tardía^{67,68}. Los stents cubiertos con sirolimus han demostrado un efecto inhibitorio importante sobre la reestenosis aunque no está claro si este efecto antiproliferativo permanece a lo largo del tiempo.

3.-REESTENOSIS TRAS REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Se define reestenosis como la documentación angiográfica en el seguimiento de una estenosis >50% en el segmento tratado y/o en los 5mm adyacentes. Ocurre al menos en el 30% de los casos tras la dilatación con balón y aproximadamente el 20% con stent convencional necesitándose en más de la mitad de los casos nuevos procedimientos de revascularización⁶⁹

Aunque los avances técnicos de los últimos años han permitido un aumento en la tasa de éxito, una disminución de las complicaciones y la ampliación de las indicaciones de la angioplastia coronaria a lesiones más complejas, la reestenosis, por lo general durante los primeros seis meses, continúa constituyendo la principal limitación de esta técnica.

Estudios aleatorizados recientes siguen encontrando tasas de reestenosis entre el 32% al 57% en los grupos de angioplastia con balón^{70,71}. Tal como mostró Rensing y cols⁷², la reestenosis se puede cuantificar como una variable continua debido a que la pérdida del diámetro luminal mínimo sigue una distribución gaussiana. Sin embargo, en la práctica clínica una definición de reestenosis binaria (si/no) aporta más utilidad. Las definiciones binarias más aceptadas desde el punto de vista angiográfico son: 1) una estenosis mayor del 50% en el momento del seguimiento o; 2) una pérdida de más del 50% de la ganancia luminal inicial^{73,74}.

En 1984, el Registro del NHLBI^{4,75}, puso de manifiesto que la mayoría de las reestenosis se producían en los primeros seis meses tras la angioplastia, pero han sido los trabajos de Nobuyoshi y cols⁷⁶ y Serruys y cols⁷⁷, los que han mostrado el curso temporal de la reestenosis tras la angioplastia a partir de estudios angiográficos seriados, documentando claramente que la reestenosis es un fenómeno precoz, que tiene lugar en su mayor parte, durante los primeros seis meses tras la angioplastia. Un pequeño porcentaje de estos enfermos tienen reestenosis angiográfica documentada al cabo de un mes de la angioplastia, siendo el mayor crecimiento de la tasa de reestenosis entre el primero y el tercer mes, alcanzándose posteriormente una meseta. Más recientemente se puso de manifiesto la existencia de reestenosis precoz durante las primeras 24 horas tras la angioplastia por una retracción elástica vascular subaguda⁷⁸. Pasados los primeros seis meses, la isquemia recurrente suele ser consecuencia de la progresión del proceso de aterosclerosis en otras localizaciones del árbol arterial coronario nativo⁷⁹.

Los primeros estudios que demostraron clínica y angiográficamente la superioridad del stent intracoronario sobre la angioplastia convencional en lesiones coronarias de-novo, fueron los dos grandes ensayos prospectivos randomizados BENESTENT⁷¹ (Belgium Netherlands STENT trial) y STRESS⁸⁰ (Stent Restenosis Study). Ambos ensayos compararon la implantación electiva del stent Palmaz-Schatz con la angioplastia con balón electiva en pacientes con lesiones del árbol coronario nativo con un porcentaje de estenosis mayor del 50% y 70% en el BENESTENT y STRESS respectivamente, de novo, únicas y concretas. La presencia de trombo, localizaciones ostiales o en bifurcación, enfermedad difusa o excesiva tortuosidad; la disfunción ventricular izquierda, la intolerancia a anticoagulación y la contraindicación para cirugía coronaria de revascularización se consideraron criterios excluyentes.

El estudio BENESTENT randomizó un total de 520 pacientes y el STRESS I enroló a 407 pacientes. Posteriormente 189 pacientes más se incluyeron en la cohorte del STRESS (STRESS I y II). En ambos estudios el diámetro luminal mínimo tras el procedimiento fue mayor en aquellos pacientes tratados con stent, a pesar de encontrarse en este grupo una mayor pérdida luminal al seguimiento. Ambos estudios mostraron igualmente una reducción significativa en el porcentaje de reestenosis angiográfica en el grupo en el que se implantó stent. En el BENESTENT esta disminución de la reestenosis se tradujo en una mejor curva de supervivencia libre de eventos a los seis meses, fundamentalmente como resultado de una reducción a un 51% de la necesidad de angioplastia repetida. El estudio STRESSSS mostró solo una tendencia hacia una mejoría en la evolución clínica a largo plazo. Desafortunadamente, estos resultados favorables se obtuvieron a costa de una estancia hospitalaria prolongada, y un incremento en el riesgo de sangrado y complicaciones vasculares. Los resultados al año de seguimiento del STRESS⁸¹ y BENESTENT⁸² mostraron una persistencia de los beneficios clínicos observados tras los primeros seis meses de seguimiento.

El estudio START (Stent versus Angioplasty Restenosis Trial) fue un estudio multicéntrico español, que al igual que el STRESS, comparó la angioplastia coronaria con la implantación de stent Palmaz-Schatz ambos de forma electiva, en pacientes con enfermedad coronaria sintomática y lesiones de novo en árbol coronario nativo⁸³. Se incluyeron un total de 110 pacientes en este estudio y el objetivo principal fue la presencia de reestenosis en el seguimiento a los seis meses. Tal como ocurrió en los ensayos BENESTENT y STRESS, el grupo de stent se asoció a una mayor ganancia

luminal inicial y mayor pérdida luminal al seguimiento , junto con una menor tasa de reestenosis comparado con el grupo tratado sólo mediante angioplastia con balón.

	START		BENESTENT		STRESS	
	APTC N=108	STENT N=102	APTC N=257	STENT N=259	APTC N=202	STENT N=205
MORTALIDAD	2(1.8%)	1(1%)	0	0	3(1.5%)	1(0.5%)
INFARTO	3(2.8%)	2(2%)	9(3.5%)	10(3.9%)	12(5.9%)	12(5.8%)
CIRUGÍA	1(1%)	2(2%)	4(1.6%)	7(2.7%)	8(4%)	7(3.4%)
COMPL.HEMORRAG.	2(1.8%)	8(7.4%)	5(2%)	35(13%)	6(3%)	14(6.8%)
OCA. O SUBAGUDA	4 (3.7%)	3 (3%)	7 (2.7%)	10(3.9%)	3(1.5%)	7(3.4%)
REESTENOSIS	40 (37%)	23(22%)	82(32%)	57(22%)	85(42%)	66(32%)

Tabla 1. Estudios comparativos sobre la angioplastia y el stent coronario

El BENESTENT II fue un ensayo randomizado multicéntrico con un seguimiento de doce meses^{84,85}. El objetivo primario del BENESTENT II fue estudiar los efectos a largo plazo sobre los eventos cardíacos tras la implantación de stents Palmaz-Schatz con cubierta de heparina frente a la realización de angioplastia convencional, en pacientes con angina estable o inestable con lesiones coronarias de novo en una o dos arterias.

Se incluyeron un total de 824 pacientes procedentes de más de 40 centros distintos. Se realizó una subrandomización de los pacientes hacia seguimiento clínico y angiográfico o sólo seguimiento clínico. El porcentaje de trombosis subaguda del stent

en aquellos pacientes en los que se implantaron stents cubiertos con heparina fue menor del 0.2% ⁸⁴⁻⁸⁶. La reevaluación angiográfica mostró una tasa de reestenosis del 17% en el grupo stent, comparada con el 31% en el grupo de angioplastia aislada ($p=0.001$) ⁸⁴⁻⁸⁷. El seguimiento clínico mostró una tasa de eventos del 14.3% en el grupo tratado con stent frente al 19.4% en el grupo con balón. Los análisis de coste y efectividad de los estudios BENESTENT I y II sugieren que pudiera existir un beneficio de coste para el uso de stent con cubierta de heparina asociado a tratamiento antiplaquetario, frente al tratamiento con angioplastia aislada ⁸³⁻⁸⁵.

El estudio multicéntrico Canadiense TASC-I (Trial of Angioplasty and Stents in Canada) se diseñó para determinar los efectos del tratamiento con stent comparados con la angioplastia sobre la tasa de reestenosis a los seis meses ⁸⁸. En este ensayo, 270 pacientes con lesiones de novo ($n=148$) o reestenóticas ($n=122$) en arterias coronarias nativas que precisaron intervencionismo electivo se randomizaron hacia tratamiento con angioplastia convencional versus implantación de stent Palmaz-Schatz. Los resultados preliminares de este estudio también han mostrado una tasa de reestenosis significativamente más baja en los pacientes tratados con stent.

El análisis retrospectivo del estudio STRESS mostró que, en comparación con la angioplastia, la ganancia neta de diámetro luminal fue mayor en los pacientes tratados con stent localizado en la arteria descendente anterior respecto a aquellos en los que el stent se implantó en otras arterias coronarias ⁸⁹. Para verificar esta observación, se realizó un ensayo prospectivo unicéntrico en Italia, el cual mostró resultados ventajosos del stent frente a la angioplastia con balón para el tratamiento de estenosis de novo consideradas de alto riesgo por estar localizadas proximalmente en la arteria

descendente anterior⁹⁰. Un total de 120 pacientes con estenosis aislada y sintomática de la arteria descendente anterior se randomizaron hacia tratamiento con stent Palmaz-Schatz frente a angioplastia estándar. La supervivencia libre de eventos a los 12 meses fue superior en el grupo tratado con stent (87% vs 70% p=0.04). La tasa de reestenosis angiográfica fue así mismo, significativamente menor en el grupo tratado con stent (19% tras stent vs 40% tras angioplastia, p=0.02).

Tras la publicación de los resultados del BENESTENT y STRESS fue evidente que el efecto beneficioso de la implantación de stent sobre la reestenosis podía atribuirse a los mayores diámetros lumbinales obtenidos tras el procedimiento y a la disminución del “recoil” o retroceso elástico arterial tras la intervención⁹¹. Más recientemente, se han descrito los beneficios de la implantación de stent en la reducción del proceso de remodelado negativo⁹². Sin embargo, el stent no ha sido capaz de mejorar la respuesta proliferativa neointimal, que aparece en los segmentos tratados con angioplastia con balón y/o stent. La hiperplasia de la íntima es el principal mecanismo responsable de la pérdida luminal tras la implantación de stent⁹³

3.1.- FISIOPATOLOGÍA E HISTOLOGÍA DE LA REESTENOSIS

Existen factores ambientales y genéticos en una estrecha relación fisiopatológica con la aterosclerosis. Diversos estudios histológicos, tanto experimentales como obtenidos por necropsias o de pacientes sometidos a aterectomía coronaria, señalan la presencia de una marcada hiperplasia fibromuscular de la íntima en el segmento previamente dilatado. Esta hiperplasia neointimal, que constituye un fenómeno

cicatricial “normal” progresivo en las primeras semanas postangioplastia, en algunos casos se produce de forma excesiva provocando una disminución en la luz del vaso. El grado de proliferación parece relacionarse con el tipo de lesión y con el daño de la pared vascular producido durante la angioplastia ^{94,95}

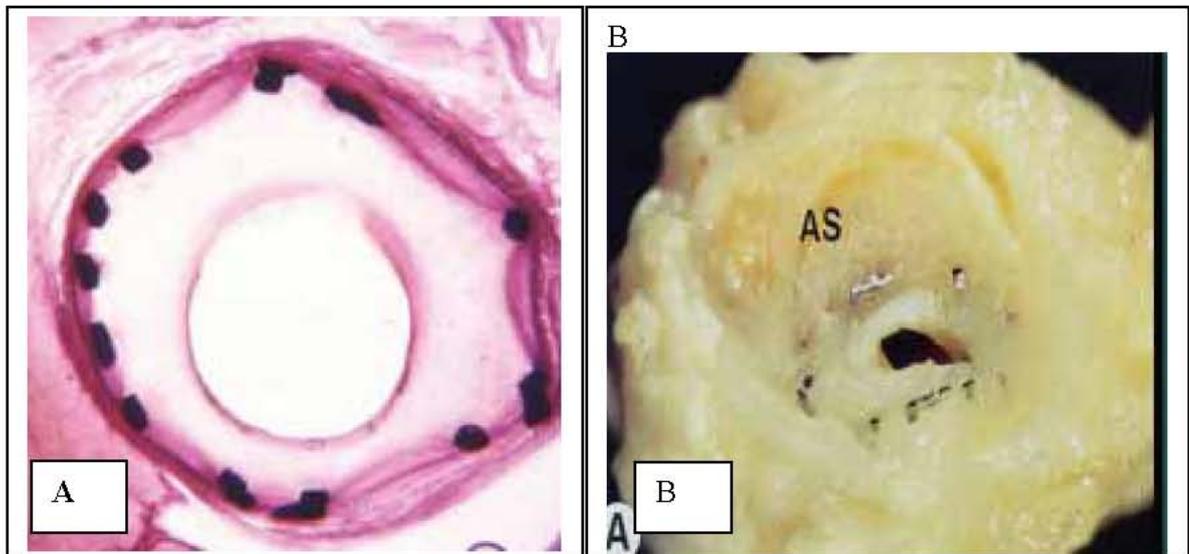


Fig 7. Hiperplasia neointimal. A: Imagen histológica B: Imagen anatomopatológica.

Por este motivo ha de llegarse a un compromiso durante la angioplastia en lo referente al tamaño del balón ⁹⁶, ya que un balón sobredimensionado puede dejar una luz más amplia a costa de un mayor daño vascular y, en consecuencia generar una proliferación más marcada; y por el contrario un balón infradimensionado suele condicionar un resultado subóptimo y aún generando menor proliferación, esta puede convertir la lesión residual en significativa. Este fenómeno se pone de manifiesto de forma similar tras la implantación de un stent ^{97,98}.

No obstante, no toda la pérdida luminal puede atribuirse a la proliferación ya que el retroceso elástico (responsable de la reducción de la ganancia) que ocurre a las

pocas horas o días tras la angioplastia, juega un papel no despreciable en la reducción de la luz del vaso en al menos un 10% de los vasos dilatados con balón convencional ⁹⁹

Con la expansión del eco-intracoronario surgió un nuevo concepto como factor importante en la patogenia de la reestenosis postangioplastia: el remodelado arterial patológico, (la exposición del material de la subíntima conlleva a la adhesión y agregación plaquetaria, formación de trombina no oclusiva, reacción inflamatoria con producción de factores de crecimiento y citokinas que estimulan la migración y proliferación de crecimiento así como la producción de matriz intracelular)¹⁰⁰⁻¹⁰³

La respuesta al daño vascular resultante tras la implantación de un stent intravascular difiere de la provocada por la angioplastia con balón en varios factores:

- 1) Tipo de injuria. En la exposición del stent las patas metálicas se apoyan en la pared del vaso y comprimen la media con un grado de penetración variable en la lámina elástica interna, la proliferación neointimal se estimula en relación a la profundidad de penetración ¹⁰⁴
- 2) Patrón de respuesta celular. La estructura metálica del stent supone un andamiaje para la formación de trombo rico en plaquetas, dentro del cual migran las células inflamatorias de la circulación (linfocitos, eosinófilos e histiocitos) las cuales, progresan desde la luz arterial hacia la adventicia por el interior de la pared del vaso¹⁰⁵, y con la secreción de factores de crecimiento pueden jugar un papel importante en la proliferación de células musculares lisas desde la media hacia la capa neointimal ¹⁰⁶.

Una serie de eventos se inician inmediatamente después del tratamiento con balón o stent. Las consecuencias inmediatas después de la implantación del stent son la deendotelización, el aplastamiento de la placa (con frecuencia disección dentro de la túnica media y ocasionalmente adventicia) y la extensión hacia toda la arteria. Los factores de crecimiento y quimiotácticos liberados por las plaquetas, las células inflamatorias, el endotelio y las 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 ¹⁰⁸⁻¹¹²En el interior de las células musculares lisas, las ciclinas y las quinasas conducen la célula desde una fase a otra: G0, fase de reposo; G1, fase de crecimiento; S, replicación del ADN; G2, preparación para la división; y M, división celular. Ellas regulan la progresión del ciclo celular y migración de las células musculares lisas.

- 3) Tensión radial mantenida. El stent aplica una fuerza radial permanente sobre la pared arterial, la cual puede representar un estímulo prolongado para la formación neointimal ¹⁰⁷.
- 4) Presencia de material extraño. Modelos animales han mostrado que la presencia de un material extraño en la luz del vaso constituye un estímulo para la hiperplasia intimal y que el diseño y composición del stent pueden influir en este proceso ¹⁰⁶

El curso temporal del proceso de reestenosis tras el stent es similar al publicado para la angioplastia convencional, con casi ausencia de reestenosis significativas más allá de los primeros seis meses.

La contribución relativa de cada una de ellas depende del tipo de daño producido. Aproximadamente las $\frac{3}{4}$ partes de la pérdida de la luz después de la angioplastia con balón se debe al retroceso del vaso y el resto a la proliferación neointimal, mientras que el stent intracoronario elimina virtualmente el retroceso del vaso y la reestenosis es ampliamente debida a la proliferación neointimal.

3.2.-FACTORES CLÍNICOS Y ANGIOGRÁFICOS RELACIONADOS CON LA REESTENOSIS

El incremento de la incidencia de reestenosis tras la APTC ha sido asociado con múltiples variables¹¹³ tales como: el tipo de arteria coronaria afectada (injerto de vena safena), tipo de lesión (oclusión crónica, presencia de colaterales, lesiones largas, en bifurcación, ostiales...); enfermedades concomitantes como la diabetes mellitus y la angina inestable; tiempo de inflado y presión, estenosis residual postangioplastia elevada; factores ambientales como el tabaco o dietas ricas en ácidos grasos saturados, etc.

Sin embargo, debido a diferencias metodológicas entre los diferentes estudios, se han extraído pocas conclusiones de tipo predictivo respecto a las variables clínicas como factores condicionantes de la reestenosis post-angioplastia¹¹⁴, y actualmente la aparición de reestenosis puede considerarse una complicación impredecible. La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo importante para reestenosis; este aumento del riesgo es particularmente marcado en diabéticos insulín-dependientes¹¹⁵. La angina

inestable parece ser otro factor clínico predictivo de reestenosis probablemente en relación con la existencia de factores locales como presencia de trombo¹¹⁶

Clínicamente la reestenosis significativa generalmente aparece entre uno y tres meses después de la angioplastia con balón. La mayoría de los pacientes presentan angina generalmente dentro de los cuatro meses del procedimiento, la reestenosis es menos probable que sea la causa de los síntomas después de los seis meses. Con el stent intracoronario la presentación se retrasa más allá de uno a tres meses. La reestenosis depende de varios factores (tabla 2)¹¹⁴⁻¹¹⁶.

TABLA 2

PREDICTORES DE REESTENOSIS

Factores relacionados con el paciente

- .Reestenosis en otro lugar tratado
- .Diabetes mellitus
- .Intervención en síndromes coronarios agudos

Características de la lesión y variables del procedimiento

- .Diámetro del vaso (menor diámetro mayor reestenosis)
- .Longitud de la lesión o stent (mayor longitud mayor reestenosis)
- .Mínimo diámetro luminal antes de la implantación del stent
- .Mínimo diámetro luminal después del stent
- .Lesión ostial
- .Pontajes de vena safena
- .Oclusiones totales

La tasa alta de reestenosis en pacientes con diabetes se atribuye a disfunción endotelial, disregulación de la producción del factor de crecimiento y un incremento en la agregabilidad plaquetaria y trombogenicidad. En los síndromes coronarios agudos, la lesión vascular empeora la existencia del medio trombogénico y promueve la proliferación celular. Un gran diámetro luminal después de la implantación del stent reduce la tasa de reestenosis.

En la última década se han publicado multitud de ensayos clínicos farmacológicos con la intención de demostrar una disminución de las tasas de reestenosis¹¹⁷. Los tipos de fármacos estudiados en ensayos controlados con placebo y randomizados han incluido aspirina, los inhibidores del tromboxano, la prostaciclina y sus análogos, la heparina, el aceite de pescado, los bloqueantes de los canales del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los agentes hipolipemiantes, los esteroides y otros agentes antiproliferativos. El Abciximax (c7E3 Fab) demostró en el EPIC¹¹⁸ disminuir la necesidad de revascularización repetida tras angioplastia en un 26%, aunque no se realizaron angiografías para intentar demostrar la disminución de la reestenosis, y estos resultados no han sido corroborados por otros estudios¹¹⁹.

Aunque un número significativo de pacientes puede tener reestenosis sin angina (con cifras del 4 al 14%)^{74,120}, la presencia de angina típica tras un intervalo libre de síntomas es el dato clínico más específico de la existencia de reestenosis, manifestándose raramente como infarto agudo de miocardio^{75,76}. Se especula que el bajo riesgo de eventos coronarios mayores en estos pacientes podría estar en relación con una mayor estabilidad de la placa en las lesiones con reestenosis en comparación con las

placas arterioscleróticas de lesiones no tratadas previamente mediante angioplastia coronaria⁷⁴

Se considera que los pacientes con reestenosis sintomática son subsidiarios de un nuevo procedimiento revascularizador que, salvo en algunos casos en los que existe indicación de cirugía, se llevará a cabo de forma percutánea. El porcentaje de éxito primario de la angioplastia repetida es más elevado que el de una primera angioplastia¹²¹, y la proporción de reestenosis recurrente tras angioplastia repetida parece similar a la observada tras una primera angioplastia¹²². La revascularización percutánea repetida en pacientes asintomáticos con reestenosis angiográfica es controvertida, ya que el pronóstico con tratamiento médico es satisfactorio a largo plazo

121

3.3.-PATRONES ANGIOGRÁFICOS DE REESTENOSIS INTRASTENT

Se han empleado varias clasificaciones para definir los patrones de reestenosis intrastent pero la más utilizada actualmente es la propuesta por Mehran y colaboradores

123.

Clase I: “Reestenosis intrastent focal”. Lesiones que miden ≤ 10 mm de longitud y están localizadas en el segmento no andamiado (por ejemplo, el gap entre stents adyacentes), el cuerpo del stent, el margen proximal o distal (pero no ambos), o una combinación de estos sitios (reestenosis intrastent multifocal).

.Clase II: “ Reestenosis intrastent difusa”. Las lesiones miden >10mm de longitud y están confinadas al stent o stents, sin extenderse fuera de los márgenes del stent o stents.

.Clase III: “Reestenosis intrastent difusa proliferativa”. Las lesiones miden >10mm de longitud y se extienden más allá del margen o márgeness del stent o stents.

.Clase IV: “Reestenosis intrastent con oclusión total”. Las lesiones tienen un TIMI grado

0.

CLASIFICACION DE MEHRAN

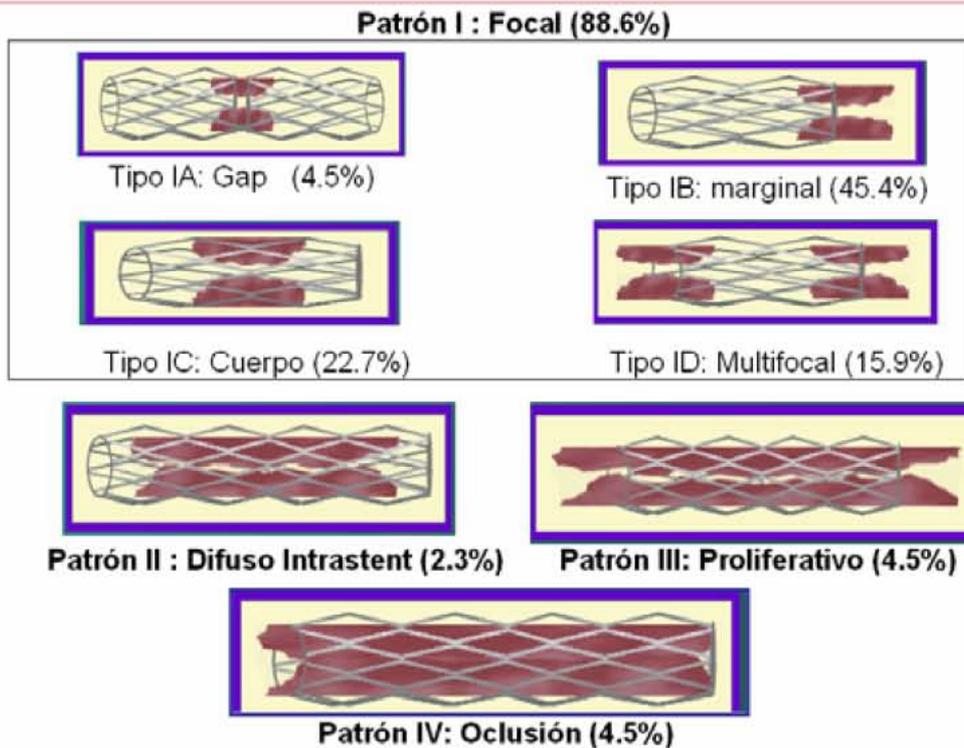


Fig 8.-Clasificación propuesta por Mehran et al

Circulation 1999;100:1872-1878.

Se clasificó un total de 288 lesiones de restenosis intrastent en 245 pacientes y se verificó la precisión de la clasificación por ecografía intracoronaria. El patrón I se encontró en un 42% de los pacientes, el patrón II en un 21%, el patrón III en un 30% y

el patrón IV en un 7%. Los niveles más altos de reestenosis dentro de la clasificación de Mehran de las restenosis intrastent fueron asociados con un incremento en la prevalencia de diabetes mellitus (28%, 32%, 39% y 48% en las clases I a IV, respectivamente; $p < 0.01$) así como con el número de episodios previos de reestenosis intrastent (9%, 20%, 34% y 50% para las clases I a IV respectivamente; $p = 0.0001$). La angioplastia y el stent fueron empleados predominantemente en clases I y II, mientras que las clases III y IV fueron tratados con ateroablación. El diámetro final de la estenosis osciló en un rango entre 21% y 28%. La tasa de reestenosis de la lesión diana al año incrementó con la mayor clasificación de la reestenosis; esto fue del 19%, 35%, 50% y 83% en las clases I a IV, respectivamente ($p < 0.001$).

4.- MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA REESTENOSIS INTRASTENT

4.1.- GRADIENTE DE PRESIÓN INTRACORONARIO Y RESERVA CORONARIA.

Desde un punto de vista histórico la medición del gradiente de presión transestenótico en términos absolutos se utilizó para valorar tanto la severidad de las estenosis como el resultado de las intervenciones percutáneas. El gradiente de presión transestenótico cambia al modificarse el flujo translesional, que a su vez está modulado por la resistencia microvascular¹²⁴. Aun en el caso de que se hubiese determinado el gradiente transestenótico en condiciones de hiperemia máxima, o en el caso de que la severidad de la estenosis hubiese agotado la capacidad de vasodilatación arteriolar, el valor absoluto del gradiente de presión translesional variaría con los cambios en la presión aórtica.

4.1.1.- Reserva coronaria y reserva de velocidad de flujo coronario

La reserva coronaria se define como la relación entre el flujo coronario máximo (hiperémico) y el existente en una situación basal de reposo. La reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC) se define, de forma análoga, como el cociente entre las velocidades de flujo coronario en hiperemia y en situación basal¹²⁵. El valor óptimo de corte para la identificación de estenosis hemodinámicamente significativas varía ligeramente con los estudios, siendo aceptado generalmente un valor $<2,0$ como indicativo de una reserva coronaria anormal, asociada con isquemia miocárdica inducible. La principal limitación del concepto de reserva coronaria es su dependencia

respecto del valor de velocidad coronaria basal, que se encuentra influido por múltiples factores, entre los que se encuentra el sexo, la edad, la presión arterial y la frecuencia cardiaca. La reserva coronaria varía, asimismo, con la edad del paciente.

4.1.2.- Reserva de flujo miocárdico fraccional

La RFF constituye un vínculo entre las mediciones de los gradientes de presión intracoronarios y la valoración de la severidad de las estenosis en términos de su influencia sobre el flujo coronario¹²⁶. La piedra angular de este principio es el hecho de que, durante la hiperemia máxima, la relación presión-flujo en el árbol coronario presenta las características de un relación lineal. Bajo estas condiciones, la linealidad de la relación garantiza que la proporción existente entre dos presiones coronarias dadas es idéntica a la relación existente a los dos flujos coronarios que se asociarían respectivamente a tales presiones. Aplicando este concepto a una situación práctica en la que las presiones corresponden a las documentadas en el segmento proximal (Pa) y distal(Pd) a una estenosis, nos será posible calcular la pérdida relativa de flujo en función de la pérdida relativa de presión a través de la estenosis. Por ejemplo, un cociente $Pd/Pa=0,5$ será interpretado dentro de este modelo como una reducción del 50% del flujo sanguíneo en el territorio dependiente de la arteria con la estenosis a estudio, siempre en relación a una situación hipotética en la que no existiese dicha estenosis (en cuyo caso no existirá pérdida de presión intracoronaria,siendo $Pa=Pd$, y por tanto $Pd/Pa=1$).

El cociente Pd/Pa obtenido durante hiperemia coronaria máxima es la reserva de flujo miocárdico fraccional (RFF_{mio}). El término “miocárdico” denota que se trata de una estimación del impacto relativo de la estenosis sobre el riego total del miocardio

dependiente del vaso con la estenosis: se trata de una estimación que toma en cuenta cualquier otra fuente de aporte sanguíneo al miocardio (circulación colateral, injerto de revascularización quirúrgica, etc). Aunque en los últimos años los términos RFF y $RFF_{mi\circ}$ se han utilizado indistintamente como equivalentes en la literatura médica, es importante recordar que en los trabajos originales sobre este tema desarrollados por Pijls et al se hacía una distinción explícita entre la $RFF_{mi\circ}$ y coronaria (RFF_{cor}), resultando la última de restar a la $RFF_{mi\circ}$ la contribución de flujo colateral calculada a partir de mediciones de presión¹²⁶.

Se precisan dos presiones medias (las obtenidas a partir del catéter coronario y de la propia guía de presión) medidas durante hiperemia máxima inducida farmacológicamente. Se ha identificado el punto de corte óptimo en 0,75 para la identificación de estenosis hemodinámicamente relevantes (definidas como aquellas que se asocian con isquemia inducible en la realización de distintas pruebas no invasivas para la detección de isquemia).

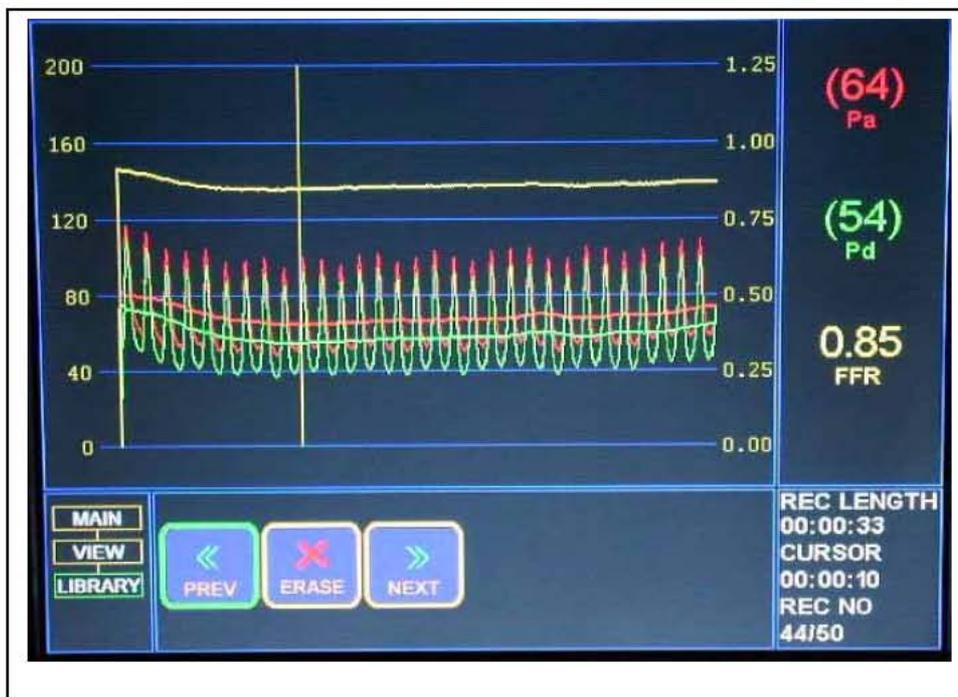


Fig 9.- Reserva de flujo fraccional.

La interpretación coronaria de la RFF debe realizarse, sin embargo, teniendo en cuenta una serie de factores de la circulación coronaria que tienen una influencia particularmente importante sobre esta técnica:

1.-No proporciona ninguna información útil aparte de demostrar una conductancia epicárdica máxima (es decir, una RFF=1)

2.- La información obtenida es relativa, juzga la severidad hemodinámica de una estenosis en relación con la situación hipotética en la que dicha estenosis no existiese.

3.-La información proporcionada por la RFF integra todos los aportes de flujo coronario al territorio miocárdico dependiente de la arteria a estudio. En el caso de que exista un aporte colateral importante a dicho territorio la RFF presentará valores más bajos que reflejan una menor relevancia del vaso a estudio al aporte sanguíneo y al territorio miocárdico dependiente.

4.-Un aspecto de gran utilidad en la aplicabilidad de la RFF es la estabilidad de las mediciones bajo circunstancias hemodinámicas cambiantes (frecuencia cardíaca, tensión arterial, etc)¹²⁷

5.- El estado de la microcirculación.

Dado que el gradiente de presión transestenótico es función del flujo coronario, una disminución del mismo como resultado de alteraciones estructurales o funcionales de la microcirculación conllevarán valores más altos de la RFF, es decir, producirán una “seudonormalización” de los mismos. Una RFF normal en una estenosis con disfunción microcirculatoria severa indica que la resolución de dicha estenosis no solventaría el problema circulatorio existente en el circuito coronario.

4.1.3.- Aspectos técnicos del cálculo de la reserva fraccional de flujo miocárdico

Guía de presión intracoronaria:

El instrumento imprescindible son las guías ultrafinas con calibre de 0,014", que incorporan sensores de estado sólido de presión. La localización exacta del sensor es apreciable en fluoroscopia, ya que se encuentra en la transición de una zona radioopaca y la zona radiotransparente, localizada a 3cm de la punta de la guía. Las guías con microsensores requieren ser conectadas a interfaces específicas que, en ocasiones, disponen de una consola para realizar un análisis y postprocesado de la señal obtenida. Por ejemplo, la consola RadiAnalyzer dispone de una pantalla en la que se visualizan tanto la presión aórtica como la presión distal permitiendo su representación gráfica a lo largo del tiempo.

Inducción farmacológica de hiperemia coronaria

El cálculo de la reserva fraccional de flujo requiere la inducción de un estado de hiperemia coronaria máximo. Los agentes farmacológicos más frecuentemente utilizados son la adenosina (o el trifosfato de adenosina) y la papaverina. La adenosina puede ser administrada de forma intracoronaria (bolo de 20-40 μ) o intravenosa (140-160 μ /Kg/min), permitiendo esta última forma de administración mantener estados de hiperemia largos. Debe utilizarse con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial, trastornos de la conducción cardíaca o con insuficiencia renal severa. Sus efectos pueden ser antagonizados mediante la administración de aminofilina. La

papaverina se administra únicamente en forma de bolos intracoronarios (12mg en la coronaria izquierda y 8mg en la derecha) y permite obtener un período de hiperemia estable de aproximadamente un minuto. Por último, y aunque generalmente no se utiliza en estudios de reserva coronaria, la administración intravenosa de dobutamina a dosis de 30-40 μ /Kg/min se asocia a la inducción de hiperemia coronaria máxima. La dobutamina debe ser considerada para la valoración funcional de los puentes miocárdicos a efectos de que la RFF sea estimada durante la máxima compresión del vaso por la banda muscular.

La inducción de hiperemia máxima es indispensable para la estimación de la reserva fraccional de flujo. Por ejemplo, en aquellos casos en los que el valor de la reserva fraccional de flujo obtenido se encuentre en un rango que genera dudas (entre 0,75 y 0,80), la administración de dosis altas de adenosina para lograr un máximo efecto es recomendable.

Mapeo manométrico longitudinal en la afección coronaria difusa

Tal y como han demostrado De Bruyne et al¹²⁸, el efecto hemodinámico que resulta de la suma de las múltiples irregularidades lumbales presentes en la afectación coronaria difusa puede ser equivalente al de una estenosis focal severa, habiéndose documentado las consecuencias de dicho efecto mediante RFF. Este fenómeno puede estudiarse con guía de presión intracoronaria realizando un mapeo manométrico longitudinal en el vaso al retirar lentamente la guía de presión desde el segmento más distal del vaso hasta el ostium coronario durante hiperemia máxima. De las curvas de presión así obtenidas se puede calcular si la RFF llega a ser patológica como

consecuencia de la afectación difusa, y si el deterioro de la misma se produce de forma gradual o en localizaciones específicas de la coronaria, en cuyo caso podrían llevar a valorar la realización de una intervención percutánea focal en dicho punto.

Por tanto, la medida de la reserva de flujo fraccional ($FFR < 0,75$) es similar para las estenosis coronarias nativas como para la reestenosis intrastent y, por consiguiente, aplicable para la decisión de tratar en pacientes con reestenosis intrastent.

4.2.- ECOGRAFÍA INTRACORONARIA

La angiografía de contraste es la técnica tradicionalmente utilizada para evaluar la enfermedad coronaria in vivo, así como los resultados de la terapéutica intervencionista. Permite estudiar la localización de la placa, las irregularidades en su contorno y en la topografía del vaso. Sin embargo, presenta notables limitaciones que han llevado al desarrollo de técnicas diagnósticas complementarias¹²⁹.

Los ultrasonidos intracoronarios son útiles tanto en el diagnóstico de la enfermedad arteriosclerótica como en la guía de su tratamiento. Durante estos años se ha utilizado en diferentes contextos terapéuticos y en la actualidad tiene nichos bien definidos. Así, es de primera elección en la valoración de lesiones intermedias, dudosas desde un punto de vista angiográfico (entre un 40% y un 60%). El punto de corte de 4mm² de luz en el punto de máxima estenosis se acepta para tratar, o no, este tipo de lesiones dudosas cuando se localizan en arterias epicárdicas mayores. A nivel del tronco existen más dudas recomendándose diferir el procedimiento en lesiones con áreas

>7,5mm². Los ultrasonidos intracoronarios han ayudado a comprender el mecanismo de acción de los diferentes dispositivos terapéuticos percutáneos así como los mecanismos de reestenosis.

En la era del stent convencional ha sido de extrema ayuda la utilización de los ultrasonidos post procedimiento para valorar la correcta expansión del stent y evitar así posibles complicaciones tardías como la oclusión subaguda del stent o la reestenosis. En la era actual de los stents de fármacos, es preciso redefinir de nuevo estos conceptos; sin embargo en estudios preliminares también parece que aquellos pacientes con stents más inexpandidos tiene una mayor propensión a la reestenosis. Mejoras técnicas de los catéteres eco e incorporación de nuevos software podrán permitir el análisis histológico de la placa y aportar mayor información sobre la enfermedad arteriosclerótica.

4.2.1.- Stents convencionales

La ecografía intravascular ha desempeñado un papel central a la hora de comprender y optimizar los beneficios de la implantación de un stent. Los estudios con ultrasonidos permitieron evidenciar que la técnica de implantación de stents era insuficientemente expandidos cuando se utilizaban presiones nominales del balón¹³⁰. Esta información y la constatación de que era posible mejorar la expansión de los stents con el uso de presiones de inflado elevadas, dio paso a la reducción y simplificación del régimen antitrombótico y un descenso de hasta un 1% de oclusión subaguda en procedimientos electivos, lo cual posibilitó la generalización del uso del stent.

Es importante reseñar que el uso rutinario de altas presiones no asegura una expansión adecuada de la prótesis. La idea de que con el uso del stent a altas presiones y con un buen resultado angiográfico la luz dentro del stent es similar a la del tamaño del balón utilizado es errónea. Varias series de diversos centros han señalado que alrededor de la mitad de los stents implantados utilizando exclusivamente la angiografía como guía están subexpandidos si se toma como criterio adecuado de expansión que la luz dentro del stent sea al menos el 80% de la luz del segmento de referencia adyacente. Por tanto, algunos investigadores han sugerido que la terapia orientada por ecografía puede mejorar los resultados del procedimiento¹³¹. La importancia de obtener una mayor expansión del stent con una mayor dimensión final de su luz viene corroborada por su directa correlación con la tasas de reestenosis en el seguimiento

Con relativa frecuencia se observan imágenes de defecto de repleción de contraste inmediatamente proximal o distal al stent con el consiguiente aumento de la tasa de reestenosis¹³². La ecografía permite evaluar adecuadamente estas imágenes, que con frecuencia corresponden a placa de ateroma, infrarrepresentada por la angiografía, o a pequeñas fracturas de la placa que no requieren tratamiento por no comprometer la luz, y ocasionalmente a verdaderas disecciones que comprometen el resultado del procedimiento y que requieren tratamiento .

4.2.2.- Stents recubiertos de fármacos

El papel del IVUS en la era de los stents de fármacos está por redefinirse. Los hallazgos y las recomendaciones en estudios previos, no son ahora aplicables a este tipo de stents. Estudios recientes de seguimiento con IVUS en pacientes tratados con stents de fármacos han reportado la eficacia de estos dispositivos en la inhibición de la proliferación neointimal en las lesiones de novo y en casos de reestenosis previas¹⁹⁵. El

IVUS resulta útil en la cuantificación del área de la neointima dentro del stent, permitiendo comparar los stents convencionales vs stents de fármacos o diferentes stents de fármacos entre sí¹³³. En general, se piensa que con estos tipos de stents no se precisa efectuar una expansión agresiva, sin embargo, algunos autores han sugerido que la inexpansión del stent (menor área del stent post) se asocia a una mayor probabilidad de reestenosis¹³⁴

Los hallazgos ultrasónicos tras el tratamiento de lesiones en bifurcación con stents recubiertos de fármacos ofrecen una importante información sobre el grado de deformidad del stent. También aporta información sobre la influencia de esta deformidad sobre la reestenosis, sobre la capacidad de distintas estrategias técnicas como el inflado simultáneo de dos balones para evitar dicha deformidad, y sobre la localización y patrones de reestenosis¹³⁵

4.2.3.-UTILIDAD EN PACIENTES CON REESTENOSIS

Aunque la reestenosis post stent de fármacos es rara, el cardiólogo se enfrenta a este problema con cierta frecuencia. Para decidir la nueva modalidad de revascularización percutánea, el eco-intracoronario resulta de utilidad. Los patrones de reestenosis que se ha descrito¹³⁶ consisten en un exceso de proliferación neointimal similar a lo descrito previamente en los stents convencionales, o por el contrario, un patrón en el que el stent presenta una reducción marcada de su área transversal con poca proliferación neointimal. Desde un punto de vista estratégico parece más razonable la utilización de un nuevo stent de fármacos en el primer patrón y una simple dilatación con catéter balón y expansión del stent inexpandido en el segundo caso.

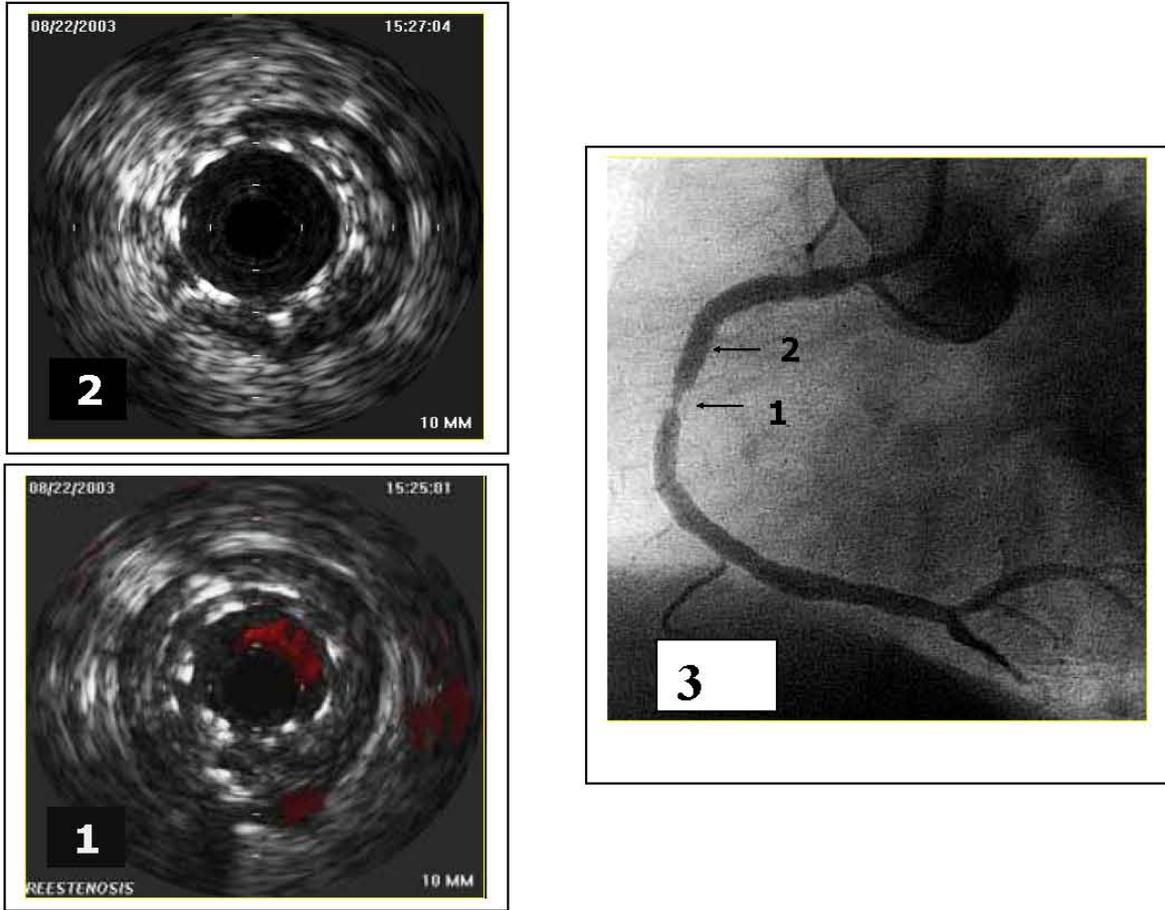


Fig 10.- Reestenosis intrastent .1 y 2) Eco-intracoronario .3) Imagen angiográfica.

5.-TERAPIAS APLICADAS A LA REESTENOSIS INTRASTENT

5.1.-ANGIOPLASTIA CON BALÓN VERSUS STENT CONVENCIONAL.

Al contrario de las lesiones con placas ateroscleróticas que aparecen de novo, la hiperplasia neointimal es relativamente menos comprensible, y por tanto, el énfasis ha estado sobre los dispositivos de debulking más que sobre la compresión de la placa para prevenir estenosis recurrentes. No obstante, la angioplastia con balón se ha empleado ampliamente.

La aparición de reestenosis en este escenario en gran parte depende de si la reestenosis es focal o difusa. La tasa de restenosis recurrente con lesiones difusas es el doble que la focal (63% y 31% respectivamente). Sin embargo, la angioplastia reciente versus aterectomía rotacional para el tratamiento de restenosis intrastent difusa (ARTIST) sugiere que incluso para lesiones difusas la angioplastia con balón es mejor que la aterectomía rotacional¹³⁷.

La angioplastia con balón aislada también es probable que sea exitosa en pacientes con reestenosis debido a la pobre expansión del stent, donde la ganancia luminal depende más de la expansión adicional del stent que de la compresión del tejido. Un metaanálisis concluyó que la angioplastia con balón debería ser el procedimiento de elección cuando se espera un resultado inmediato, pues la tasa de efecto adverso principal a los nueve meses es virtualmente idéntica con todas las formas de tratamiento. El stent adicional dentro de la región de la restenosis intrastent (“stent

sandwich”) mejora los resultados angiográficos inmediatos, pero los resultados a largo plazo son pobres¹³⁸

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 reestenosis¹³⁹. La tercera ACTP sobre una lesión reestenótica es segura, pero con una tasa de reestenosis del 40-50%¹⁴⁰.

En el estudio RIBS I [Long term Results (3 to 5 years) of the restenosis intrastent: Ballon Angioplasty versus Elective Stenting Randomized Study]¹⁴¹ se analizaron los resultados durante más de dos años de 450 pacientes con reestenosis intrastent y tratados posteriormente bien con angioplastia con balón versus stent intracoronario.

En un año de seguimiento (100% de los pacientes), la supervivencia libre fue similar en los dos grupos (77% en los tratados con stent y 71% con balón) y $p=0,19$. El seguimiento clínico fue de 4.3 años, rango entre 3 a 5 años fue obtenido en el 98,6% de los pacientes. Durante este tiempo 14 pacientes murieron (9 con stent y 5 con balón), 7 sufrieron infarto de miocardio (3 con stent y 4 con balón), 23 requirieron intervención quirúrgica coronaria (11 con stent y 12 con balón), y 9 necesitaron intervenciones coronarias repetidas (4 con stent y 5 con balón).

A lo largo de 4 años la supervivencia libre de eventos fue de 69% en los tratados con stent y de 64% con balón. La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio tenían una enfermedad coronaria avanzada (27% diabéticos, 43% infarto de miocardio

previo, 45% enfermedad multivaso). Estos factores y una tasa de recurrencia de reestenosis de 38% podrían explicar las tasas relativamente altas de cirugía y mortalidad en el seguimiento.

Los vasos con un tamaño mayor de 3mm tenían una influencia principal en los resultados clínicos a los 4 años, con mejores resultados en el grupo tratado con stent. Algunos casos (vasos pequeños, focales, descendente anterior y temprana reestenosis intrastent) no parecen ganar beneficio clínico adicional después de la implantación de stents repetidos.

La mayoría de los pacientes tratados con reestenosis intrastent tienen un buen resultado a largo plazo, pero el 34% de los pacientes tienen al menos un evento a los 4.3 años de seguimiento. Los pacientes con reestenosis intrastent bajo revascularización percutánea tienen una tasa significativa de eventos adversos en el seguimiento tardío. Aunque la mayoría de los eventos tienden a concentrarse durante el año inicial, pueden aparecer eventos adversos más tardíamente.

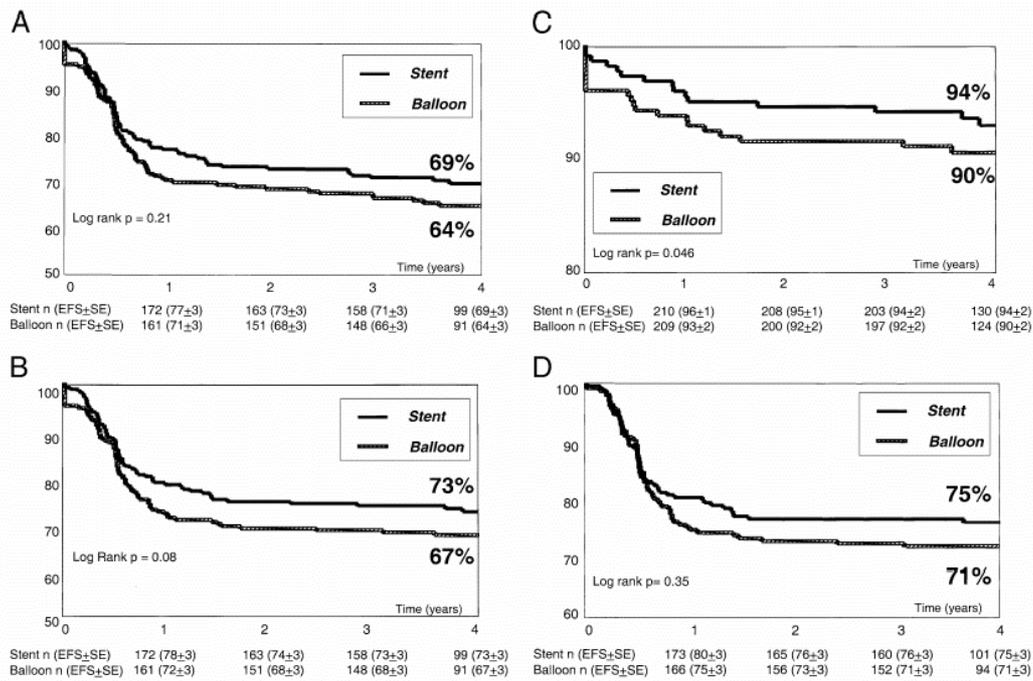


Fig 11.- Tasa libre de supervivencia a los 4 años . A) Libre de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana. B) Libre de muerte “cardiaca”, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana. C) Libre de muerte “cardiaca” o infarto de miocardio. D) Libre de revascularización del vaso diana. (Journal of American College of Cardiology 2005;46(5):756-760).

Por otro lado, Roxana Mehran y colaboradores¹⁴² compararon los resultados a largo plazo de la angioplastia sólo (n=266 pacientes, n=364 lesiones) versus implantación del stent (n=135 pacientes, n=161 lesiones) en el tratamiento de reestenosis intrastent focal, definida ésta como una longitud de la lesión ≤ 10 mm.

Habían más pacientes diabéticos en el grupo de angioplastia (36% vs 26%,p=0.04), pero el resto de las características basales fueron similares. El grupo de stent tenía una referencia del diámetro del vaso más grande (3.40±0,73mm vs 2.99±0,68mm, p<0.001). La implantación del stent produjo DLM (diámetro luminal mínimo) más grande después del procedimiento (2.95±0,95mm vs 2.23±0,60mm,

$p < 0.001$) y un diámetro de estenosis residual más pequeño ($11\% \pm 15\%$ vs $23\% \pm 16\%$, $p = 0.04$). La tasa de muerte/infarto con onda Q fue más alta con la angioplastia que con el stent (5.6% vs 0.7% , $p = 0.02$). La enzima CK miocárdica postprocedimiento se elevó 5 veces más con la implantación del stent (18.5% vs 9.7% , $p = 0.05$). En el periodo de un año las dos estrategias tuvieron similar mortalidad acumulativa (4.6% angioplastia vs 5.1% stent, p no significativa) y tasa de revascularización del vaso diana (24.6% angioplastia vs 26.5% stent, p no significativa). El único predictor de revascularización del vaso diana fue la diabetes.

La reestenosis intrastent focal puede ser tratada tanto con angioplastia como con stent adicional. El stent repetido en la reestenosis intrastent focal tiene una elevación de las enzimas de necrosis miocárdica y similares resultados clínicos a largo plazo comparado con la angioplastia sólo. El stent repetido para el tratamiento de la reestenosis intrastent puede representar un estímulo proliferativo y puede no alcanzar resultados a largo plazo^{143,144}.

4.2.- BALÓN DE CORTE

En varios estudios aleatorizados se ha comparado el balón de corte (BC) con el balón convencional. En algunos, los resultados fueron favorables al BC, pero en la mayoría no se redujo la tasa de nuevos procedimientos de revascularización¹⁴⁵.

Las ventajas teóricas del balón de corte en el tratamiento de la reestenosis intrastent son dos. En primer lugar, las pequeñas incisiones pueden facilitar la extrusión de la neoíntima fuera de la luz del stent. En segundo lugar, pueden ayudar a evitar la

“pepita de sandía” (desplazamiento del balón durante su inflado), fenómeno que puede producir daño de los segmentos del vaso adyacentes al stent. Esta última ventaja hace que el balón de corte sea especialmente utilizado cuando se aplica braquiterapia intracoronaria, con objeto de evitar el fenómeno del defecto geográfico y, por tanto, la aparición de reestenosis del borde.

En varios estudios observacionales se han obtenido resultados favorables¹⁴⁶, pero los estudios aleatorizados no han demostrado disminuir de forma significativa la recurrencia de reestenosis intrastent¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. En un estudio aleatorizado piloto, la recurrencia de la reestenosis intrastent fue menos frecuente con balón de corte (el 4 frente al 28%; $p=0,047$)¹⁴⁷. En otro estudio piloto aleatorizado se obtuvo una tasa de recurrencia de reestenosis intrastent inferior en el grupo tratado con balón de corte, aunque sin diferencias significativas (el 12 frente al 20%; $p=NS$)¹⁵⁰. Sin embargo, en otros estudios con mayor número de pacientes, el balón de corte no fue superior al balón convencional. En el RESCUT, en el grupo tratado con balón de corte hubo una tendencia hacia una menor necesidad de implantar un nuevo stent por disección pero la tasa de recurrencias de reestenosis y la tasas de nuevos procedimientos fue similar¹⁴⁸. En el REDUCE II, la recurrencia de RIS también fue similar con ambos tratamientos (el 24 frente al 22%).

4.3.- DISPOSITIVOS DE DEBULKING

Aterectomía rotacional

La aterectomía rotacional utiliza un diamante como taladradora en la punta a alta velocidad (150.000-200.000rpm) que efectivamente remueve la hiperplasia neointimal y da lugar a un diámetro luminal mínimo más grande comparado con la angioplastia con balón. Se basa en la fricción de una fresa, impregnada de cristales de diamante, girando a muy alta velocidad en contacto con la placa de ateroma, lo que provoca su pulverización, especialmente de los componentes menos elásticos, en pequeñas micropartículas de tamaño inferior a 5 micras, las cuales suelen atravesar sin problemas el lecho capilar coronario para ser posteriormente absorbidas por el sistema retículo endotelial.

La aterectomía rotacional en el tratamiento de la reestenosis intrastent actúa eliminando tejido neointimal y, si es seguida de dilatación con balón, se produce una expansión adicional del stent y la extrusión de tejido neointimal fuera del stent. Aunque la aterectomía rotacional en el tratamiento de la reestenosis intrastent se asocia a una tasa elevada de éxito angiográfico inicial y pocas complicaciones¹⁵¹, en dos estudios aleatorizados se han obtenido resultados contradictorios. En el ROSTER (n=150), la tasa de recurrencia clínica de la reestenosis intrastent fue significativamente menor con aterectomía rotacional¹⁵². Sin embargo, en el ARTIST (n=298), la tasa de recurrencia de reestenosis intrastent angiográfica fue mayor con aterectomía rotacional¹⁵³. Aunque se ha argumentado que el fracaso de la aterectomía rotacional en el ARTIST pudo ser

debida a una estrategia demasiado conservadora (utilización de presiones bajas en la dilatación con balón tras aterectomía rotacional y ausencia de control mediante ecografía intracoronaria), la utilización de la aterectomía rotacional en la reestenosis intrastent es actualmente muy infrecuente.

Aterectomía coronaria direccional

La aterectomía coronaria direccional efectivamente remueve la neoíntima, requiriendo una tercera parte de los pacientes revascularización de lesiones diana a los 10 meses. Sin embargo, un meta-análisis mostró que en 9 meses la tasa de efectos adversos mayores no diferían significativamente de otros procedimientos.

En la reestenosis intrastent, la aterectomía direccional es capaz de eliminar tejido neointimal intra-stent y obtener mayor ganancia luminal inmediata que el balón. Sin embargo, la tasa relativamente elevada de complicaciones en lesiones de novo y la posibilidad de deterioro de los struts del stent han impedido la utilización de este dispositivo en el tratamiento de la reestenosis intrastent.

Se hizo una comparación no randomizada¹⁵⁴ (PALACIOS) de resultados inmediatos y a largo plazo de aterectomía coronaria direccional (DCA; n=58) vs aterectomía rotacional de alta velocidad (ROTA; n=61) para el tratamiento de reestenosis intrastent de arterias coronarias nativas. No hubo muertes en el hospital, infarto no Q o cirugía. La aterectomía direccional dio lugar a un diámetro luminal postprocedimiento mayor ($2.57 \pm 0,51$ vs $2.14 \pm 0,37$ mm; $P < 0.0001$) y una mayor ganancia luminal aguda ($1.83 \pm 0,52$ vs $1.42 \pm 0,48$ mm; $P < 0.0001$). Además, después de

12 meses de seguimiento clínico la revascularización del vaso diana (39% vs 21%; $P=0.02$) y el MACE a largo plazo (44% vs 28%; $P=0.03$) fue mayor en el grupo con rotablator. Este estudio sugiere que la aterectomía direccional parece ser superior al Rotablator para el tratamiento de reestenosis intrastent de las arterias coronarias nativas. Comparado con el Rotablator, el efecto de debulking de la aterectomía direccional da lugar a un diámetro luminal mínimo más grande y una más baja incidencia de revascularización de la lesión diana y MACE.

4.4.- LÁSER

El láser ha sido evaluado en varios estudios aleatorizados¹⁵⁵, pero no reduce la incidencia de nuevos procedimientos de revascularización y se asoció a un aumento del infarto periprocedimiento. En la reestenosis intrastent, el láser produce ablación y extrusión del tejido neointimal. Los estudios preliminares mostraron la eficacia y seguridad de este dispositivo, pero la recurrencia de reestenosis intrastent es elevada, sin que se produzca un beneficio en comparación con el balón¹⁵⁶

4.5.- RADIACIÓN INTRACORONARIA (BRAQUITERAPIA)

Una aproximación al tratamiento de la reestenosis intrastent es la radiación intracoronaria o braquiterapia, puesto que puede controlar la respuesta proliferativa excesiva y limitar la formación neointimal. En tanto en cuanto la radioterapia ha sido efectiva en aquellos procesos con una exuberante actividad fibroblástica como las cicatrices queloides o el pterygium ocular^{157,158}, se pensó en la posibilidad que este

tratamiento administrado de forma coadyuvante podría inhibir la reestenosis después del intervencionismo coronario percutáneo.

El primer procedimiento intracoronario en humanos fue llevado a cabo en Caracas, Venezuela en 1994. Desde entonces, la braquiterapia endovascular ha sido aplicada en 5000 pacientes siendo una aprobación destacada por la Food and Drug Administration para el tratamiento de reestenosis intrastent con radiación γ y β .

De los estudios publicados los más importantes son SCRIPPS I, WRIST y GAMMA I^{159,160}

Teirstein y colaboradores¹⁶¹ diseñaron el primer estudio randomizado con radiación γ para el tratamiento de lesiones reestenóticas (SCRIPPS). Cincuenta y cinco pacientes con reestenosis después de angioplastia con balón (n=20) o implantación de un stent (n=35) que iban a ser tratados mediante la implantación de un stent coronario fueron incluidos en este estudio. Los índices angiográficos de reestenosis fueron marcadamente diferentes en el grupo irradiado comparado con el grupo placebo: pérdida luminal tardía 0.38 ± 1.06 mm en el grupo tratado con iridio 192 versus 1.03 ± 0.97 mm en el grupo placebo (p=0.009); tasa de reestenosis (incluyendo bordes) 16.7% en el grupo irradiado y 53.6% en el placebo (p=0.025). Además, mediante ecografía intracoronaria se demostró un 60% de reducción en el crecimiento intimal intra-stent después de la braquiterapia (15.5 mm^3 versus 45.1 mm^3 ; p=0.01). El beneficio global en el grupo tratado con radiación se mantuvo a los 3 años de seguimiento¹⁶²

El estudio WRIST (Washington Radiation for in Stent Restenosis Trial)¹⁶³ fue un estudio monocéntrico, doble ciego, randomizado para el tratamiento de pacientes con reestenosis intra-stent. Ciento treinta pacientes (100 arterias coronarias nativas y 30 injertos de vena safena) fueron randomizados a placebo o radiación con Iridio 192 con una dosis prescrita de 14Gy y a 2mm de la fuente. En este estudio todo tipo de dispositivos fueron utilizados antes de la radiación: rotablator (45%), láser (35%), stent (35%) y balón (7%). A los 6 meses de seguimiento, se observó una reducción significativa de la tasa de reestenosis, pérdida luminal tardía y revascularización de la lesión diana en el grupo tratado con Iridio 192.

El estudio GAMMA-1¹⁶⁴ fue un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, diseñado a demostrar la eficacia de la radiación γ (Ir 192) en pacientes con reestenosis intrastent. En este estudio, un 80% de las lesiones fueron tratadas con un nuevo stent. El grupo irradiado presentó un 41% de reducción en la tasa de reestenosis (55% en grupo placebo versus 32% en el tratado con Iridio 192). Sin embargo, la tasa de trombosis tardía fue significativamente mayor en el grupo irradiado. Tal y como ocurría en el estudio SCRIPPS, los pacientes diabéticos presentaron un beneficio especial en la reducción de la tasa de reestenosis con braquitarapia.

El estudio Beta-WRIST¹⁶⁵ fue una extensión del estudio WRIST original pero utilizando el emisor puro β , Y90 y un sistema de centrado para el tratamiento de pacientes con reestenosis intra-stent.

Asimismo, los resultados del estudio INHIBIT (Intimal Hiperplasia inhibiton with Beta In-stent Trial), que es un estudio randomizado, multicéntrico, doble ciego y

controlado con placebo diseñado para demostrar seguridad y eficacia del sistema Guidant en pacientes con reestenosis intra-stent, han sido publicados recientemente con unos resultados comparables a los del estudio START: reducción de un 53% la tasa de eventos cardiacos mayores y de un 49% la tasa de reestenosis ¹⁶⁶

Limitaciones de la braquiterapia intracoronaria

1.- Formación aneurismática

Teóricamente, el efecto positivo de la radiación intracoronaria sobre el remodelado vascular observado en los primeros 6 meses de seguimiento podría inducir la formación de un aneurisma coronario en la zona tratada. La incidencia de formación aneurismática después de 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 un 3.4% y un 5.4% y en principio no se ha asociado al desarrollo de reestenosis angiográfica o a una evolución clínica desfavorable ¹⁶⁷. La incidencia de este evento después de un tratamiento con braquiterapia intracoronaria se desconoce.

Condado y compañía ¹⁶⁸, describieron 4 casos (20%) de aneurisma coronario que se desarrollaron a los 2 meses después del tratamiento con radiación γ . En 2 de ellos se observó un incremento tardío del diámetro del vaso a los 6 y 8 meses del tratamiento permaneciendo desde entonces invariable hasta los 5 años de seguimiento. Este fenómeno se relacionó con una dosis elevada de radiación recibida por los segmentos coronarios tratados. En una cohorte de pacientes incluidos en el estudio BERT-1.5

(“Rotterdam arm”), se demostró un caso de aneurisma coronario en el segmento irradiado. Además, esta dilatación coronaria se acompañó de un incremento focal de placa dentro de la región irradiada que producía reestenosis del vaso coronario¹⁶⁹

2.- Oclusión trombótica tardía

La incidencia de trombosis tardía post-ACTP (más allá de un mes) en la era del tratamiento profiláctico con aspirina y ticlopidina o clopidogrel (durante 15 días a 1 mes) es anecdótica¹⁷⁰. Sin embargo, este fenómeno llegó a ser aparente e inesperadamente frecuente ya en las primeras series de pacientes tratados con radiación intracoronaria. Así en los primeros 92 pacientes tratados en el Throrax Center con radiación β intracoronaria, la incidencia de trombosis tardía con eventos clínicos mayores (infarto de miocardio o fibrilación ventricular) llegó a ser del 6.6% de los casos entre los 2 y 15 meses después del tratamiento¹⁷¹. Posteriormente, se confirmó este hecho en las series americanas de pacientes tratados con radiación γ (estudios WRIST, long-WRIST, SVG-WRIST, GAMMA-1 y BETA-WRIST). Así se calculó una incidencia de oclusión trombótica tardía del 9.1% comparado con el 1.2% en los pacientes que recibieron placebo a los 5.4 ± 3 meses después del procedimiento¹⁷²

La implantación de un stent convencional dentro de la región irradiada se ha considerado un factor contribuyente mayor en el desarrollo de este fenómeno. En este sentido, la incidencia de trombosis tardía en la cohorte de pacientes que recibieron un stent llegó a ser de hasta un 8.8% en la serie de Rotterdam y de hasta un 14.6% en la serie americana. El retraso de la endotelización del stent como consecuencia de la braquiterapia podría ser el precursor de este evento¹⁷³. Asimismo, existe la posibilidad

que la braquiterapia indujera una mala-aposición tardía del stent al no ser capaz de seguir el remodelado positivo del vaso promovido por la radiación^{174,175}. Por otro lado, en aquellos pacientes tratados únicamente por medio de angioplastia con balón, la persistencia de disecciones coronarias inducidas por el balón que no han sido selladas es un hallazgo frecuente a los 6 meses de seguimiento¹⁷⁶. La posible influencia de estas disecciones coronarias persistentes con la trombosis tardía debe ser dilucidada.

Los últimos datos clínicos presentados indica que un tratamiento a largo plazo con dos fármacos antiplaquetarios (aspirina y clopidogrel) previenen la incidencia de este fenómeno¹⁷⁷. Por tanto, en la actualidad se considera imprescindible mantener dicha combinación farmacológica como mínimo 6 meses en aquellos pacientes sin nuevo stent hasta un año en pacientes con un nuevo stent implantado.

3.-Efecto borde (efecto “candy wrapper”)

Una limitación importante de la braquiterapia intracoronaria es el desarrollo de lesiones estenóticas nuevas en los extremos o bordes del segmento coronario irradiado. Este efecto “borde”, también llamado “candy wrapper” al recordar la imagen angiográfica de estas estenosis al envoltorio de un caramelo fue descrito originariamente después de la implantación de un stent radioactivo de moderada actividad¹⁷⁸. Sin embargo, este fenómeno no es exclusivo del stent radioactivo, pudiendo afectar los segmentos coronarios irradiados con los sistemas con catéter¹⁶⁹. El daño vascular¹⁷⁹ concomitantemente con dosis bajas de radiación recibidas en los extremos del segmento irradiado¹⁸⁰ pueden estar implicadas en la fisiopatología de este fenómeno. Para integrar ambos componentes se ha propuesto un nuevo concepto en

Cardiología Intervencionista: el “geographic miss”¹⁸¹. Este concepto ha sido redefinido del mismo término radiooncológico que describe una causa de fracaso del tratamiento debido a dosis bajas de radiación. En tales casos, una pequeña parte de la zona a tratar no ha sido adecuadamente irradiada debido a que el volumen total tumoral es mayor de lo esperado o bien el margen establecido ha sido insuficiente para cubrir el tumor completo¹⁸². Teóricamente, estas condiciones pueden darse cuando se dañan los extremos del segmento irradiado en donde por definición la dosis recibida es bastante baja.

En un análisis retrospectivo¹⁸¹ de 50 pacientes consecutivos tratados con radiación β después de angioplastia con balón o stent, la incidencia de este evento fue del 32%. Las siguientes causas indujeron a incurrir en el “geographic miss”: 1.- desarrollo de complicaciones derivadas del procedimiento que hicieron extender la zona de tratamiento más allá de los márgenes del segmento irradiado; 2.- falta de disponibilidad de fuentes de radiación lo suficientemente largas para cubrir la zona de tratamiento; y 3.- error en el posicionamiento de la fuente radioactiva sobre la zona tratada. En los extremos con “geographic miss”, se demostró, por medio de análisis coronario cuantitativo, una significativamente mayor pérdida tardía (0.84 ± 0.6) comparado con la de los segmentos irradiados completamente (0.15 ± 0.4) y la de los bordes no dañados durante el procedimiento (0.09 ± 0.4 ; $p < 0.0001$). Asimismo, la tasas de reestenosis binaria fue significativamente mayor en los bordes con “geographic miss”.

Conceptualmente, la incidencia de “geographic miss” después de la implantación de un stent radioactivo es del 100%, en tanto en cuanto la longitud del

balón sobre el que el stent está premontado es siempre más larga que el propio stent. Por tanto, ambos extremos están siempre dañados en el momento de la implantación y siempre reciben dosis bajas de radiación. Este hecho podría explicar el hecho que en el Milan Dose-Response Study la incidencia de reestenosis sea alta (52% en el grupo de baja actividad, 41% en el de moderada actividad y 50% en el de elevada actividad) y mayoritariamente a expensas de la alta tasa de reestenosis en los bordes del stent radioactivo (31% en el grupo de baja actividad, 38% en el de moderada actividad y 39% en el de elevada actividad)¹⁷⁸

El uso de balones rectangulares para implantar el stent radioactivo, stents con extremos fríos (“cold-end stent”) o calientes (“hot-end stent”), stents emisores γ o bien técnicas híbridas (stent radioactivo con sistemas con catéter para irradiar los extremos) han sido propuestos para minimizar este efecto desfavorable¹⁸². Sin embargo, los resultados de estudios clínicos con estos nuevos diseños de stent radioactivo no han resuelto el problema^{183,184}. Como resultado, la utilización del stent como soporte para braquiterapia ha quedado excluido de la práctica clínica.

La radiación intracoronaria ha demostrado, de forma convincente en todos los estudios, ser efectiva en la disminución de la reestenosis después de angioplastia coronaria en el subgrupo de pacientes con reestenosis intrastent. En la actualidad no existen datos clínicos que apoyen la utilización de esta técnica de forma generalizada a todo tipo de lesiones. Este hecho asociado al coste del procedimiento hace que debiera limitarse su uso clínico sólo a los pacientes con reestenosis intrastent. La combinación de agentes antiagregantes administrados a largo plazo (mínimo de 6 meses) y el conocimiento y reconocimiento de las potenciales fuentes de error en el tratamiento

(“geographic miss”) han conseguido minimizar la incidencia de trombosis tardía y del efecto borde.

4.6.- STENTS DE LIBERACIÓN DE SIROLIMUS (CYPHER®).

4.6.1.- DISEÑO DE UN STENT DE DROGAS

El diseño de un stent de drogas integra cuatro disciplinas: Ingeniería mecánica, biología vascular, química de polímeros y farmacología. La relación entre estas áreas da lugar al diseño del scaffolding del stent, la integridad del recubrimiento, la capacidad de carga y elución cinética y a la farmacocinética de los tejidos. Los stents liberadores de fármacos constan de 3 componentes: el stent, el fármaco y la forma de liberación del fármaco.

1.-El stent. Es la plataforma en la cual se une el fármaco y permite que éste llegue a la pared vascular. El material más utilizado en su fabricación es el acero inoxidable, pero se emplean otros elementos solos o en aleación: platino, iridio, cobalto, tantalio, nitinol y el oro. Su forma es variable: alambre en espiral, tubular hendido, anular, malla y de diseño múltiple. En la actualidad el más utilizado es el fármaco autoexpandible que se coloca plegado en un balón y se distiende al inflar el balón.

2.-Polímero. Hay dos formas de liberar el fármaco: modificando la superficie del stent o utilizando un polímero desde el cual se libera el fármaco. La modificación de la superficie del stent es más barata y sencilla, pero ofrece una liberación del fármaco menos uniforme y controlada; además, durante la expansión del stent puede perderse parte del fármaco. La utilización de polímero es más cara y puede, en teoría, asociarse con reacciones de inflamación y/o hipersensibilidad local, pero permite una dosificación más uniforme y una liberación más sostenida y controlada del fármaco.

Las características del polímero para controlar la elusión son: la biocompatibilidad (no trombogénico), carga óptima del fármaco, efecto limitado sobre el perfil y liberación, apropiada dosis cinética, integridad mecánica (adhesión al stent y al balón), fácil de esterilizar y procesar, y estabilidad.

3.-Fármacos antiproliferativos. Dentro de las características del fármaco ideal se incluyen las siguientes: 1) Funcional en cantidades mínimas (microgramos), permite un recubrimiento más fino 2) Amplia ventana terapéutica, excelente compatibilidad con el tejido 3) Suficientemente estable para el proceso de fabricación , capacidad de producción, caducidad y 4) Experiencia clínica contrastada.

SFLA	Fabricante	Plataforma	Polímero	Fármaco
Cypher	Cordis Corp	Bx Velocity	PEBA & PBMA	Sirolimus
Taxus	Boston Sci	Expres	Translute	Paclitaxel
Janus	Sorin	Tecnic	---	Tacrolimus
Xcience V	Guidant	Vision	Ac. poliláctico	Everolimus
Endeavor	Medtronic	Driver	Fosforilcolina	ABT-578

Tabla3. Fabricante y componentes (plataforma, polímero y fármaco) de los stents liberadores

de fármacos antiproliferativos

Existen una serie de fármacos antiproliferativos que han sido estudiados o se encuentran en fase de evaluación para su utilización con stent liberadores de fármacos antiproliferativos. La rapamicina (sirolimus) y el paclitaxel son los fármacos más utilizados y con los que se han obtenido mayores beneficios.

Antineoplásicos	Inmunodepresores	Inhibidores de la migración	Cicatrizantes
Paclitaxel	Sirolimus	Haloguginosa	VEGF
Taxano QP-2	Tacrolimus	Inhibidores C- proteinasa	17-B-estradiol
Actinomicina D	Everolimus	Inhibidores metaloproteinasa	BCP 671
Vincristina	ABT-578	Batimastat	Inhibidores HMGC _o A reductasa
Metotrexato	Biolimus A9	Inhibidores propilhidroxilasa	
Angioeptina	Tranilast		
Mitomicina	Dexametasona		
BCP 678	Metilprednisolona		
Antisense c-myc	Interferón		
	Leuflunomide		
	Ciclosporina		

Tabla 4. Fármacos antiproliferativos que han sido estudiados para su utilización con stents liberadores de fármacos antiproliferativos.

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-5). 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 medida por el CD28 de la transcripción de IL-2 en células T, y d) la inhibición de la actividad cinasas de los complejos cdk/cyclinD y cdk2/cyclinE, esenciales para la progresión del ciclo celular.

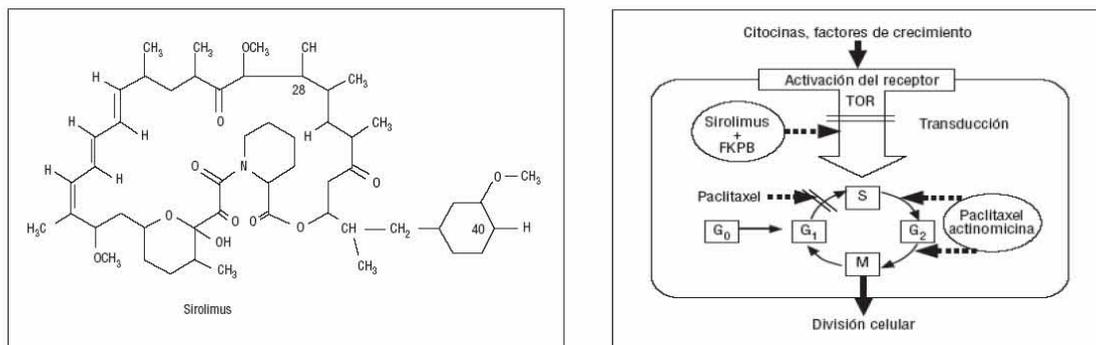


Figura 12.- Estructura química y mecanismo de acción de la rapamicina

Fig 17. Tanto el sirolimus como el tacrolimus se unen al mismo receptor citosólico FKBP12, pero sus acciones son completamente divergentes: FKBP12-sirolimus inhibe el crecimiento de las células musculares lisas, mientras que FKBP12-tacrolimus no.

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.

El Stent “Bx velocity” recubierto de sirolimus (Cypher®) está fabricado con acero inoxidable médico (316LS). Este stent contiene 140 ug/cm² de rapamicina en peso dentro de una mezcla de polímero al 50%: acetato de polivinilo (PEVA) y acetato de polibutimetilacrilato (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 un mes. Sólo una mínima cantidad de rapamicina entra en el torrente circulatorio y ésta parece ser insuficiente para tener relevancia clínica. Ha reducido drásticamente la reestenosis en lesiones de novo en comparación con el stent convencional, según se ha constatado en varios estudios aleatorizados: RAVEL¹⁸⁵, SIRIUS¹⁸⁶, E-SIRIUS y C-SIRIUS¹⁸⁷.

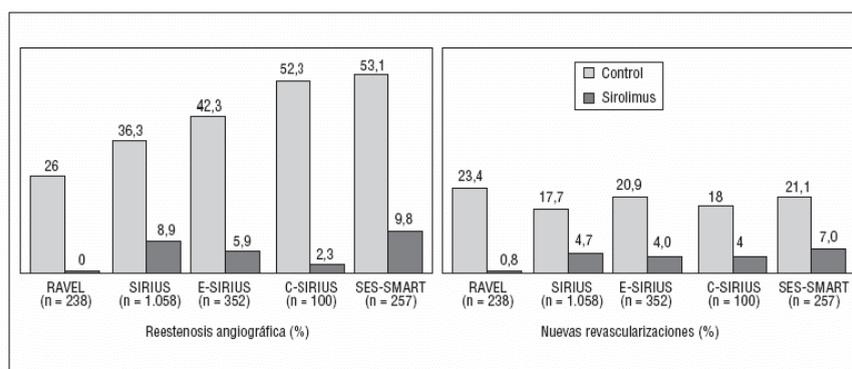


Fig 13.- Beneficio del Stent Cypher en comparación con los stents convencionales en estudios aleatorizados publicados.

En el RAVEL, 238 pacientes con lesiones de ≤ 18 mm en vasos de 2.5-3.5 mm fueron aleatorizados a recibir Cypher o un stent convencional¹⁸⁵, con una tasa de

reestenosis del 0 y del 26,6%, respectivamente. Esto se tradujo en una disminución de la tasa de eventos al año (el 15,8 frente al 28,8%), sobre todo en nuevos procedimientos de revascularización. En el SIRIUS se incluyó a 1058 pacientes con una situación más desfavorable que los del RAVEL (vasos de 2,5-3,5mm, lesiones de 15-30mm y mayor proporción de diabéticos)¹⁸⁶. El Cypher disminuyó significativamente la tasa de reestenosis (el 8,9 frente al 36,3%) y de nuevos procedimientos de revascularización (el 4,1 frente al 16,6%). En el E-SIRIUS, con 352 pacientes con lesiones de 15-32mm en vasos pequeños (2,5-3,0 mm) también se observó una reducción significativa de la reestenosis (el 5,9 frente al 42,3%) y de la tasa de nuevos procedimientos (el 4,0 frente al 20,9%) (21). En el C-Sirius, con 100 pacientes similares a los del E-SIRIUS, también se redujeron la reestenosis (el 2,3 frente al 52,3%) y la necesidad de nuevos procedimientos (el 4 frente al 18%)¹⁸⁷.

Globalmente, en estos 4 estudios se incluyó a 1748 pacientes. La tasa de reestenosis fue del 6,3% con Cypher y del 37,2% con el stent convencional. Lo que significa una reducción absoluta y relativa del 30,9 y del 83,1%, respectivamente (habría que tratar a 3-4 pacientes con Cypher para evitar una reestenosis). La necesidad de nuevos procedimientos de revascularización se redujo del 18,5 al 3,6%, lo que supone una reducción absoluta y relativa del 14,9 y del 80,5%, respectivamente (sería necesario tratar a 6-7 pacientes con Cypher para evitar un nuevo procedimiento). Un hecho clave es que estos beneficios han sido consistentes en todos los subgrupos de pacientes incluidos tras estratificarlos por el diámetro del vaso, la longitud de la lesión, la presencia de diabetes, etc.

Hay otros estudios, el SVELTE y el SES_SMART en el que se ha evaluado el Cypher en vasos pequeños. En el SES-SMART, 257 pacientes con vasos de $\leq 2,75$ mm fueron aleatorizados para recibir Cypher o stent convencional, con una tasa respectiva de reestenosis del 9,8 y 53,1%¹⁸⁸. Recientemente se han comunicado los resultados del estudio SCANDSTENT, en el que 322 pacientes con lesiones complejas fueron aleatorizados para recibir Cypher o stent convencional y en el que se observó una reducción significativa en la tasa de reestenosis (el 2,0 frente al 31,1) y de nuevos procedimientos de revascularización de la lesión (el 2,4 frente al 29,6%).

El ARTS-II es un registro de 607 pacientes con enfermedad multivaso tratados con Cypher. En comparación con el grupo quirúrgico del ARTS-I, los pacientes del ARTS-II tuvieron más reintervenciones (el 8,5 frente al 4,1%; $p=0.003$), menos mortalidad (el 1,0 frente al 2,7%; $p=0.03$) y una incidencia de eventos similar (el 10,4 frente al 11,6%). En el DIABETES se ha demostrado que el stent Cypher reduce la reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos¹⁸⁹

Actualmente se encuentran en marcha varios registros con stent Cypher (RESEARCH, e-CYPHER, RECIPE, SECURE y otros) en los que se analizan situaciones clínicas y características angiográficas muy variadas, por lo que responden a los resultados del stent Cypher en el “mundo real”

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

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 3,5mm); uso correcto de tratamiento antiplaquetario (tres meses postimplantación como mínimo) y, finalmente, el uso de técnicas adecuadas para la expansión del stent.

El Paclitaxel también reduce la hiperplasia intrastent¹⁹⁰. Se han desarrollado stents de liberación de fármacos con paclitaxel tanto sin polímero como con polímero. Sin embargo, sólo el de liberación polimérica Taxus ha sido beneficioso en comparación con el stent convencional.

Se extrajo inicialmente del árbol *Taxus brevifolia*. Inhibe la proliferación y migración celular mediante la supresión de la dinámica de los microtúbulos. En dosis baja actúa en la transición entre G₀ y G₁ y entre G₁ y S, produciendo muerte celular. Por tanto, uno de los aspectos más importantes de paclitaxel ha sido encontrar la menor dosis capaz de bloquear la respuesta celular, pero evitando producir daño vascular. El taxol está formado por 7,0mmol/l de paclitaxel disuelto en un vehículo lipóide.

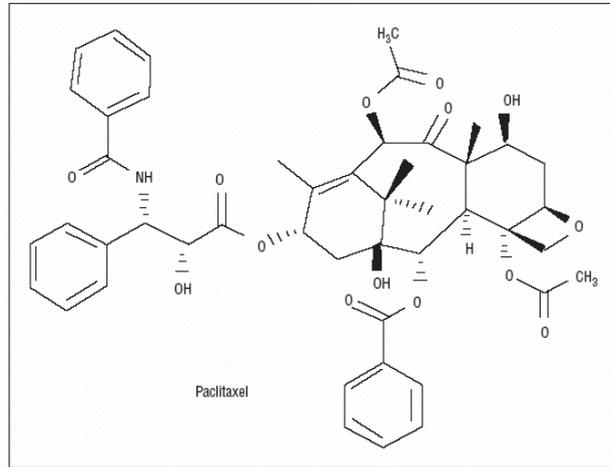


Fig 14.-Estructura química del paclitaxel

El primer stent de liberación de paclitaxel con polímero no sólo no aportó beneficios clínicos sino que se asoció con una mayor tasa de eventos, fundamentalmente por una incidencia de trombosis del stent muy elevada. Se trata del stent Quanam QuaDS-QP2, en el que se utilizaron dosis muy elevadas de paclitaxel y que tenía un diseño muy particular, con un polímero dispuesto en forma de “manguitos”. En el estudio SCORE, este stent redujo la proliferación neointimal y la reestenosis, pero la tasa de trombosis fue >10% en el primer año ¹⁹¹.

El stent de paclitaxel polimérico Taxus sí ha demostrado reducir la reestenosis y la tasa de nuevos procedimientos de revascularización y no se asocia con un incremento del riesgo de trombosis del stent, al menos cuando se sigue un tratamiento antiagregante con aspirina y tienopiridinas durante seis meses. Los beneficios del Taxus han sido demostrados fundamentalmente en los estudios TAXUS-I,II, IV y VI ¹⁹²

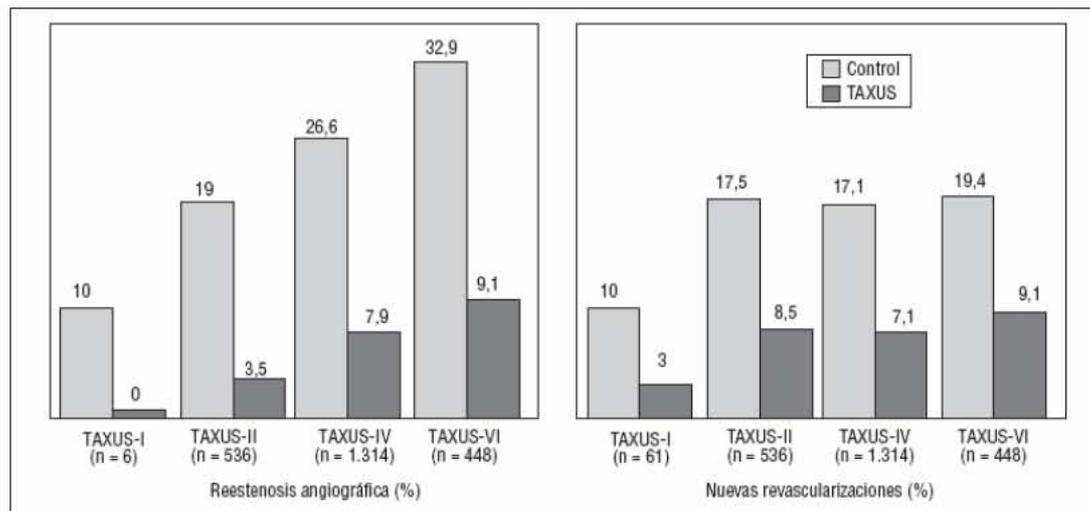


Fig 15. Beneficio del stent Taxus en comparación con los stents convencionales

En el TAXUS-I, 61 pacientes con lesiones de ≤ 12 mm en vasos de 3,0-3,5mm fueron aleatorizados para recibir Taxus ($1,0\mu/\text{mm}^2$ de liberación lenta) o stent convencional (NIR, Boston Scientific Corp.), con una tasa de reestenosis del 0 y del 10%, respectivamente. Fue un estudio de seguridad y el parámetro de valoración primer año (muerte, infarto con onda Q, nueva revascularización o trombosis del stent a los 30 días) ocurrió en el 3 y el 10%, respectivamente ($p=\text{NS}$). Como dato importante, no hubo trombosis del stent en ninguno de los dos grupos durante 12 meses.

En el TAXUS II se distribuyó aleatoriamente a 536 pacientes similares a los del TAXUS-I en tres grupos: stent NIR convencional, Taxus de liberación lenta y Taxus de liberación moderada. Las tasas de reestenosis fueron del 19, el 2,3 y el 4,7%, respectivamente¹⁹³.

En el TAXUS IV se aleatorizó a 1314 pacientes con lesiones de 10-28mm en vasos de 2,5-3,75 mm para recibir stent convencional o Taxus ($1\mu/\text{mm}^2$ de liberación lenta). La tasa de reestenosis se redujo del 26,6 al 7,9%, y la de revascularización del

11,3 al 3,0%. Teniendo en cuenta los estudios TAXUS-I, II y IV, la tasa de reestenosis se reduce del 23,5 al 6,9% (reducción absoluta y relativa del 16,6 y 70,6%, respectivamente, siendo necesario tratar 6 pacientes para evitar una reestenosis).

En el TAXUS-VI, 448 pacientes con lesiones largas (18-40mm) fueron tratados aleatoriamente con Taxus de liberación moderada (liberación inicial del fármaco 8 veces superior a la liberación lenta) o stent convencional, asociándose el Taxus a una reducción significativa en la tasa de reestenosis (el 35,7% frente al 12,4%) y de nuevos procedimientos (el 19,4 frente al 9,1%).

Recientemente se han comunicado los resultados del TAXUS-V, en el que se aleatorizó a 1172 pacientes con lesiones largas y complejas para recibir Taxus o stent convencional. En este estudio, aunque los resultados fueron mejores con Taxus que con stent convencional, la reestenosis (el 18,9 frente al 33,%) y la tasa de nuevos procedimientos de revascularización (el 12,1 frente al 17,3%) fueron elevadas. En el TAXUS-V US Randomized Pivotal ISR Trial se compararán el Taxus y la braquiterapia intracoronaria (BTI) en 488 pacientes con reestenosis intrastent. En el SYRTAX se aleatorizará a un grupo de pacientes con enfermedad multivaso para recibir cirugía o Taxus. También hay registros sobre la utilización del Taxus en el “mundo real”, como el WISDOM, el T-RESEARCH, el MILESTONE, el TAXUS-Olympic y otros.

STENT DE LIBERACIÓN DE OTROS FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS (SLFA).

Actualmente se están evaluando SLFA con otros fármacos, como algunos macrólidos análogos del sirolimus.

El **everolimus** es un macrólido inmunodepresor desarrollado para prevenir el rechazo del trasplante renal, cardíaco y pulmonar, e inhibe la proliferación celular estimulada. El stent utilizado es el Vision que presenta una tecnología cobalto-cromo que le permite tener unos struts finos sin comprometer la radiopacidad o la fuerza radial. El diseño del strut le permite una flexibilidad importante, siendo el grosor de los struts de 0,032". Se caracteriza por una excelente navegabilidad.

Es absorbido por el tejido local con más rapidez que el sirolimus y permanece más tiempo en las células. Se han realizado varios estudios en los que se ha utilizado everolimus (FUTURE-I, FUTURE-II y SPIRIT) y se ha demostrado que es seguro (no hubo trombosis del stent) y eficaz, al reducirse significativamente la pérdida tardía, la tasa de reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos. No obstante, en estos 3 estudios se incluyó un número escaso de pacientes y en contextos angiográficos y clínicos favorables, por lo que este beneficio debe ser confirmado en otros estudios.

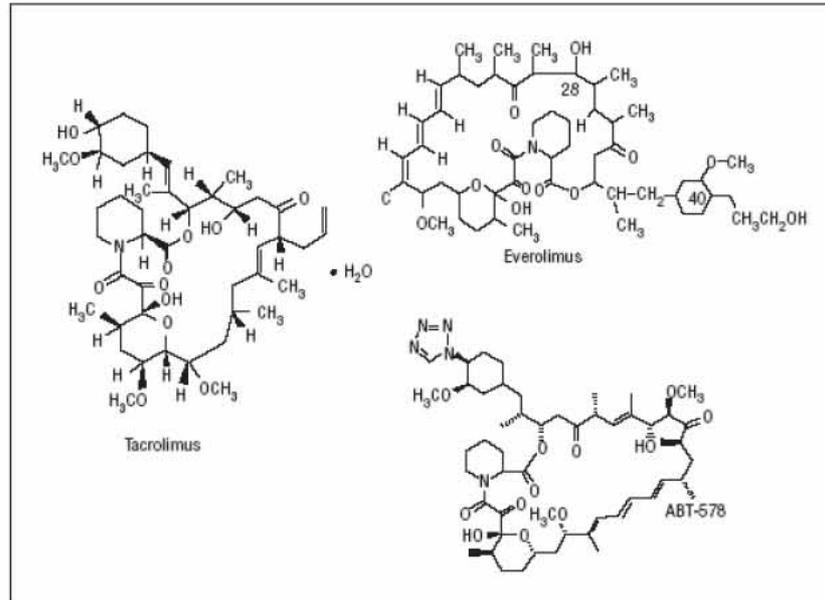


Fig 16.- Estructura química de algunos análogos del sirolimus

Los stents liberadores de **tacrolimus** (FK-506) fueron evaluados en primer lugar en los estudios EVIDENT y PRESENT I y II, en puentes de safena y en vasos nativos, respectivamente, sin que se observaran beneficios en los pacientes tratados con tacrolimus. El stent Janus (Sorin) tiene un diseño particular, con microrreservorios para conseguir un depósito local del tacrolimus que se libera directamente a la pared vascular. En el estudio JUPITER II (stent Janus frente a stent Tecnic) se han realizado con una dosis superior de tacrolimus (2,3ug/mm²).

El **Endeavor** es el que por el momento ha sido evaluado en un mayor número de pacientes. Es un stent de cromo-cobalto cubierto de un polímero con ABT-578 (10ug/mm) (Zotarolimus) que libera el 70-80% del fármaco en las primeras 48h tras su implantación y el resto durante los siguientes 30 días aproximadamente. En el estudio no aleatorizado ENDEAVOR-I se ha evaluado este stent con resultados clínicos favorables (trombosis del 0%, reestenosis del 3%, eventos clínicos del 2%), pero con

una pérdida tardía relativamente elevada (0,61mm a los 12 meses). En el estudio aleatorizado ENDEAVOR-II (n=1197), los pacientes tratados con Endeavor tuvieron menores tasas de reestenosis (el 9,5 frente al 32,7%) y de nuevos procedimientos (el 5,7 frente al 12,8%) que los tratados con el stent Driver. En los estudios ENDEAVOR-III y IV se compararán de forma aleatorizada el Endeavor con el Cypher y el Taxus, respectivamente.

Además de estos análogos del sirolimus, se han evaluado otros fármacos antiproliferativos: dexametasona, 17B-estradiol, batimastat, actimicina-D, metotrexato, angiopeptina, temsirolimus (CCI-779), vincristina, ciclosporina, etc. Sin embargo, sus resultados han sido negativos o se encuentran aún en fases muy preliminares de investigación. Por otra parte, habitualmente se considera que los “stents recubiertos” son los que liberan sustancias antiproliferativas, dado que son los que han demostrado reducir la tasa de reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización. No obstante, el concepto de “stent recubierto” es más amplio y abre un futuro prometedor para la terapia endovascular.

2.-JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La reestenosis intrastent ha sido la principal limitación de la revascularización percutánea coronaria. Distintos métodos mecánicos han mostrado buenos resultados inmediatos pero hay una alta incidencia de nuevas reestenosis, principalmente en pacientes con reestenosis intrastent difusa.

Esta tesis tiene como objetivo fundamental el análisis prospectivo de dos formas de tratamiento de la reestenosis intrastent de forma secuencial en el tiempo de nuestro grupo(CORPAL) que incluye dos centros.

Una primera parte, que incluye el intervalo de tiempo desde 1999 hasta el 2002. Hasta ese momento la técnica diseñada para el tratamiento de la reestenosis intrastent fue la angioplastia simple con balón que mostró tasas de nueva reestenosis elevadas y dificultades técnicas durante el procedimiento con limitaciones en términos de valorar el resultado inmediato tras la angioplastia. Nuestro grupo diseñó una estrategia para el tratamiento de la reestenosis intrastent basado en la angioplastia simple con el apoyo de guías adicionales y la utilización de un marcador hemodinámico (FFR) para la valoración del resultado inmediato. El objetivo de este estudio es el análisis de los resultados inmediatos del procedimiento y a largo plazo de esta variante de la angioplastia simple con balón.

Por otro lado, y desde la aparición de los stent fármacoactivos con propiedades antiproliferativas y antimitóticas que han demostrado disminuir la incidencia de reestenosis cuando se utilizan en lesiones nativas, nos propusimos tratar la reestenosis intrastent de stent convencional con estos nuevos dispositivos. Concretamente hemos usado el stent liberador de sirolimus (Cypher®) en el período comprendido desde

2002-2003; por lo que también, el objetivo de nuestro estudio es el análisis de los resultados inmediatos y la incidencia de nueva reestenosis en un grupo consecutivo de pacientes tratados con stent liberador de Sirolimus (Cypher®) así como conocer los factores predictores de nueva reestenosis.

3.-MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue diseñado como un estudio prospectivo observacional en el que se han empleado dos estrategias distintas en pacientes con reestenosis intrastent de forma secuencial en el tiempo:

1.-La angioplastia facilitada con multiguía y monitorización a través del flujo de reserva fraccional.

2.-Stent de liberación de sirolimus (Cypher®).

1.-ANGIOPLASTIA FACILITADA CON MULTIGUÍA Y MONITORIZACIÓN A TRAVÉS DEL FLUJO DE RESERVA FRACCIONAL

1.-PACIENTES

En este estudio hemos analizado 60 pacientes consecutivos desde Noviembre de 1999 con enfermedad arterial coronaria tratados con stents intracoronarios quienes habían manifestado lesiones de reestenosis intrastent al seguimiento. Dos de ellos (3%) tenían reestenosis previas tratadas con angioplastia con balón. Todos los pacientes fueron tratados con angioplastia (multiguía) guiados durante el seguimiento con estudios de reserva fraccional de flujo miocárdico (FFR) con guía de presión (Radi Medical Systems, Uppsala).

La tabla 1 muestra las características principales basales. De los 60 pacientes 24 mostraron angina de reciente comienzo y 36 angina de esfuerzo.

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS BASALES

N=60

-Edad (años)	58±11
-Sexo (mujer)	14 (23%)
-Angina inestable	24(40%)
-Diabetes	24(40%)
-Hipertensión	36(60%)
-Dislipemia	30(50%)
-Tabaquismo	23(38%)

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

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 (deltaparina 5000UI cada 12 horas) y aspirina 200mg al día.

2.-ANGIOGRAFÍA CORONARIA

En todos los pacientes se realizó un estudio coronariográfico seleccionándose una única proyección para la medición del diámetro de la lesión y de los segmentos de referencia en el estudio basal, inmediatamente tras la dilatación con balón y al seguimiento.

En las siguientes tablas se aprecian las características angiográficas.

TABLA 2	
CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS	
N=60	
-Fracción de Eyección (%)	63±7
-Enfermedad Multivaso	36(60%)
-Localización de la Reestenosis	
.Descendente anterior	36(60%)
.Circunfleja	9(15%)
.Coronaria derecha	15(24%)

Como se puede observar en la siguiente tabla la reestenosis intrastent es de mayor longitud que la lesión inicial poniendo de manifiesto un nivel de hiperplasia más alto de los márgenes.

TABLA 3
CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS
N=60

	LESIÓN ORIGINAL	DESPUÉS DEL STENT	REESTENOSIS INTRASTENT
-Estenosis (%)	84±10	2±8	76±12
-Diámetro vaso(mm)	3.0±0.3		2.9±0.3
MLD (mm)	0.4±0.3	2.9±0.3	0.7±0.4
-Long lesión (mm)	15±7		19±7
-Longitud tratada(mm)	21±9		
-Presión de inflado(atm)	15±2.5		

3.-TÉCNICA

Nuestra experiencia y la de otros autores con la angioplastia simple con balón mostraba como limitación importante el frecuente deslizamiento o patinaje del balón durante el inflado por lo que diseñamos una nueva estrategia consistente en la utilización de guías adicionales alrededor del balón para estabilizar el mismo y permitir una más alta presión localizada. Por otro lado, una de las guías fue la guía de presión que no sólo realizaba esta función sino que nos permitió monitorizar la reserva de flujo fraccional (FFR) durante el procedimiento.

Tras pasar la lesión reestenótica con 2-4 guías (media 2.3 ± 0.4) de 0.014" convencionales o de presión, se introdujo un balón corto a través de una de ellas inflado a alta presión dentro del stent (18 ± 2 atm) y a menor presión (8 ± 2 atm) en los bordes.

Una vez obtenido un resultado angiográfico que nos pareció adecuado se procedió a monitorizar el procedimiento con guía de presión definiendo un resultado fraccional óptimo un valor de $FFR > 0.85$, si no se lograba dicho valor se procedía nuevamente a la dilatación con balón. Este resultado se consiguió en un 92% de los pacientes.

Una vez más las lesiones reestenóticas fueron identificadas y se llevó a cabo una cuantificación angiográfica coronaria (QCA) en el momento. Las lesiones reestenóticas fueron clasificadas como focal ($n=12$), difusa ($n=32$) y proliferativa ($n=16$) siguiendo la clasificación de R. Mehran.

TABLA 4
TIPO DE REESTENOSIS INTRASTENT TRAS ANGIOPLASTIA CON
BALÓN MULTIGUÍA
n=60

-Focal (lesión<10mm)	12(20%)
-Difusa (lesión >10mm)	32(53%)
-Proliferativa (lesión>10mm y se extienden más allá de los márgenes)	16(27%)

4.-ESTUDIO DE SEGUIMIENTO CLÍNICO, ANGIOGRÁFICO Y ULTRASÓNICO

Los pacientes dados de alta fueron instruidos detalladamente para completar el tratamiento con aspirina. Se llevaron a cabo estudios angiográficos en la misma proyección que los previos inmediatamente después del tratamiento y en el seguimiento.

Se efectuó un análisis cuantitativo mediante angiografía digital en cada condición (basal, tras la dilatación del balón y al seguimiento) de los siguientes parámetros: 1) longitud de la lesión, 2) diámetro mínimo de la lesión en el estudio basal, post-dilatación y en el seguimiento, 3) porcentaje de estenosis basal, post-dilatación y al seguimiento, 4) 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 balón.

Los pacientes presentaron un seguimiento clínico estrecho mediante consultas telefónicas y revisiones en consultas externas. A los seis meses se realizó una reevaluación sistemática 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.

Aparte de la valoración de la reestenosis por la reserva de flujo fraccional también se utilizó como apoyo el eco intracoronario. Sólo 15 (25%) pacientes presentaron estudio ultrasónico al seguimiento. Todos los estudios fueron realizados con catéteres monorraíl Endosonics 3.5F con una frecuencia de emisión de 20MHz, 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.

5.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cuantitativos se expresan en medias \pm desviación estándar. 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 $p < 0,05$ se

consideró estadísticamente significativo. Se ha empleado el programa SPSS para el archivo de datos y el análisis estadístico.

2.-STENT DE LIBERACIÓN DE SIROLIMUS (CYPHER®)

Se han analizado 140 pacientes que presentaron recurrencia clínica después del tratamiento con stent convencional durante el periodo comprendido entre Mayo 2002 hasta Julio del 2003.

1.-PACIENTES

La edad media de nuestros pacientes en el momento del tratamiento percutáneo fue de 65 ± 9 años, predominando los varones (71%). En nuestra serie destaca un porcentaje importante de diabetes mellitus (51%) que se explica, en parte, por la alta incidencia de esta patología en nuestro medio. La mayoría de los pacientes se presentaron como síndrome coronario agudo (78%) dando lugar a marcadores elevados de necrosis miocárdica. Más de la mitad de los pacientes presentaron otros factores de riesgo como la hipertensión y la hiperlipemia, factores cardiovasculares predominantes en la mayoría de los estudios. En la siguiente tabla se aprecia las características basales.

TABLA 1
DATOS CLÍNICOS BASALES
n=140

Edad (años)	65±9
Sexo (mujer)	41(29%)
Diabetes Mellitus	71(51%)
<i>.Insulin dependiente</i>	37(26,4%)
<i>.Antidiabéticos orales</i>	34(24,6%)
Dislipemia	88(62,9%)
Hipertensión arterial	90(64,3%)
Tabaquismo	44(31,5%)
Infarto de miocardio previo	53(8%)
Angina estable	30(21%)
Angina inestable	101(72%)
Infarto de Miocardio no Q	9(6%)
Tiempo de recurrencia (meses)	7±5

La reestenosis intrastent apareció por primera vez en 107 pacientes (76%), pero había un porcentaje considerable de reestenosis intrastents complejas incluyendo reestenosis intrastent recurrente, en 28 casos (20%) era la segunda reestenosis y en 5 pacientes (4%), la tercera. Por consiguiente, 33 pacientes habían sido tratados incluso con nuevo stent intralesión.

La indicación clínica de revascularización intracoronaria fue: angor estable en 30 pacientes (22%), angina inestable en 101 casos (72%) e Infarto no Q en 9 casos (6%). El tiempo de recurrencia clínica fue de 7 ± 5 meses.

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

Fueron tratados con un régimen antitrombótico común, iniciado al menos una semana antes antes del procedimiento, consistente en la asociación de heparina de bajo peso molecular (deltaparina 5000UI cada 12 horas), ticlopidina o clopidogrel y aspirina 200mg al día. Este tratamiento fue mantenido durante 4 semanas tras el procedimiento seguido por clopidogrel y aspirina durante 6 meses-1 año, advirtiendo claramente al paciente de los riesgos potenciales de su incumplimiento. La aspirina se mantuvo de forma indefinida.

2.-CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS

La función ventricular izquierda estaba conservada en 91 pacientes (65%), con una fracción de eyección media del $57\pm 10\%$. Presentaron enfermedad multivaso 52 casos (37%).

La localización de las lesiones tratadas fue predominantemente a nivel de la descendente anterior (46%) seguida de la coronaria derecha (31%).

TABLA 2
DATOS ANGIOGRÁFICOS BASALES

n=140

Fracción de eyección (%)	57±10
Enfermedad Multivaso	52(37%)
Diámetro luminal mínimo (mm)	0.6±0.4
Longitud media de la lesión (mm)	22±12
Diámetro de referencia (mm)	2.9±0.4
Localización de la restenosis	
-Descendente anterior	64(46%)
-Coronaria derecha	44(31%)
-Circunfleja	19(14%)
-Tronco Coronario izquierdo	4(3%)
-Puente de Safena	9(6%)

Seguendo la clasificación de Mehran la distribución de la reestenosis fue la siguiente: focal en 49 pacientes (35%), difusa en 50 (36%), proliferativa 30 (21%) y totalmente ocluida 11(8%).

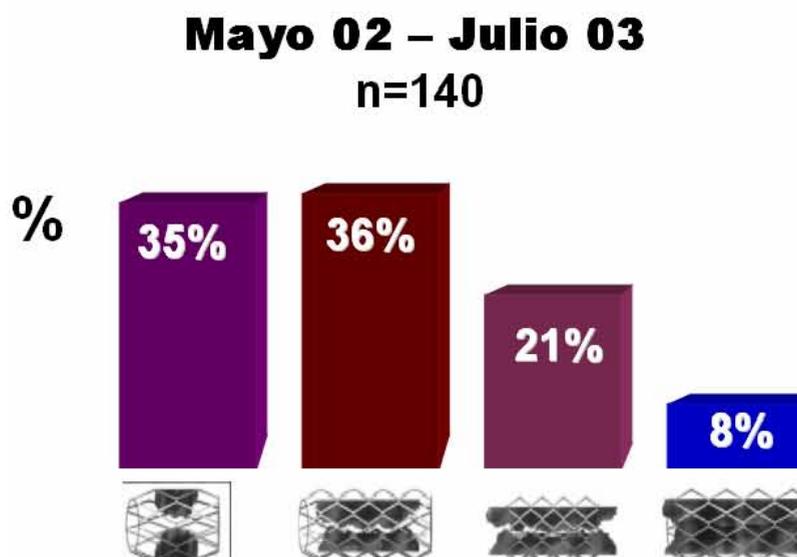


Fig 1. Distribución de la reestenosis

3.-TÉCNICA

En 79 pacientes se implantó directamente el stent y en 61 casos se predilató. La media de presión en el inflado fue de 14 ± 2 atmósferas. El diámetro medio del stent fue de 2.8 ± 0.4 mm. La longitud media cubierta por stents tras el procedimiento fue de 29.3 ± 14 mm y el número de stents utilizados por término medio en el tratamiento de las lesiones de 1.3 ± 0.14 , intentando siempre cubrir completamente el segmento afecto.

En 21 pacientes (15%) fueron utilizados los inhibidores de las glicoproteínas IIb-IIIa como coadyuvantes al tratamiento.

TABLA 3	
DATOS DEL PROCEDIMIENTO	
Presión de implante (mmHg)	14.3±1.4
Diámetro medio del stent (mm)	2.8±0.4
Longitud cubierta con stent de rapamicina (mm)	29.3±14
Número de stents de rapamicina/restenosis	1.3±0.5
Anti IIb-IIIa coadyuvante	21(15%)

4.-ESTUDIO DE SEGUIMIENTO CLINICO, ANGIOGRÁFICO Y ULTRASÓNICO

Todos los pacientes dados de alta fueron instruidos detalladamente para completar el régimen antitrombótico descrito.

Los pacientes presentaron un seguimiento clínico estrecho mediante consultas telefónicas y revisiones en consultas externas. A los seis meses todos los pacientes fueron reevaluados clínicamente y de forma sistemática se ofertó realizar angiografía y estudio ultrasónico (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.

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 reconsideró 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.

Se definió revascularización de la lesión diana como la intervención repetida (quirúrgica o percutánea) para tratar la estenosis luminal dentro del stent o en los 5mm distales o proximales adyacentes al mismo. La oclusión trombótica del stent es documentada angiográficamente como una oclusión completa (TIMI flujo 0 o I) o un flujo limitante (TIMI flujo I o II) de un arteria tratada con éxito previamente.

5.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos cuantitativos se expresan en medias \pm desviación estándar. 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 $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Se ha empleado el programa SPSS para el archivo de datos y el análisis estadístico.

4.-RESULTADOS

**1.-ANGIOPLASTIA FACILITADA CON MULTIGUÍA Y
MONITORIZACIÓN A TRAVÉS DEL FLUJO DE RESERVA FRACCIONAL**

4.1.1.-RESULTADOS INMEDIATOS

En la siguiente tabla quedan reflejadas las características de la angioplastia con balón multiguía.

TABLA 1	
ANGIOPLASTIA CON BALÓN MULTIGUÍA	
N=60	
-Nº de guías sobre el balón	2.3±0.4
-Longitud del balón (mm)	15±5
-Diámetro del balón (mm)	3.0±0.3
-Presión de inflado	18±2
-Estudios con guía de presión	59(98%)
-Patinaje del balón (%)	0

Según los resultados de este estudio inmediatamente después de la angioplastia (multiguía) guiada por estudios de reserva fraccional de flujo miocárdico se observó un

resultado óptimo con un aspecto homogéneo intra-stent y sin disecciones contiguas (Fig 1).

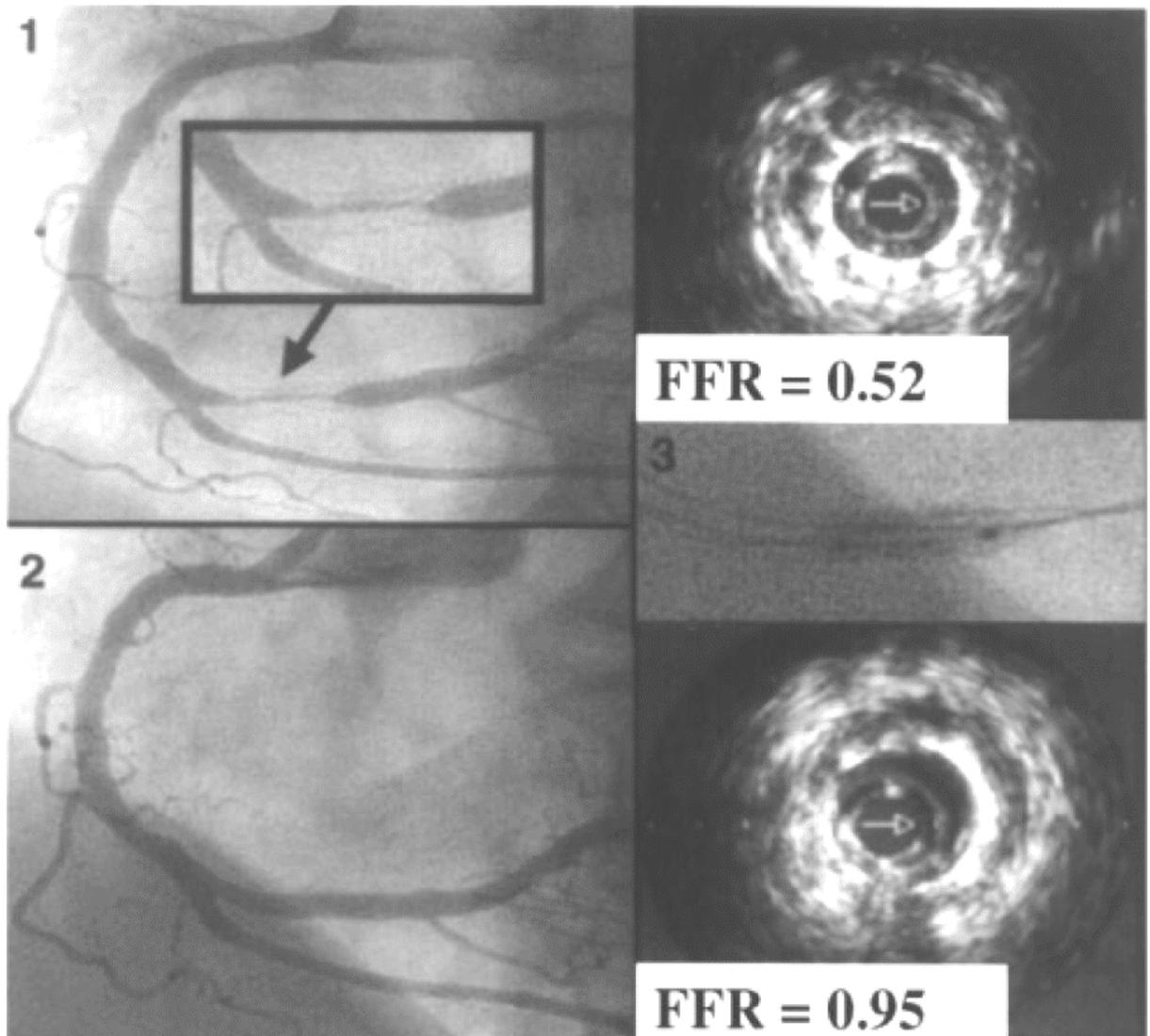


Fig 1.-Hallazgos angiográficos (izquierda) y ultrasónicos(derecha) en un paciente con reestenosis difusa intrastent en la arteria coronaria derecha antes (1) y después (2) del tratamiento con angioplastia (multiguía) (3). El recuadro es una ampliación de una porción de la figura superior izquierda.

El valor final del FFR fue significativamente más alto en reestenosis focal (0.93 ± 0.04) comparado con el obtenido en reestenosis difusas (0.88 ± 0.04) o proliferativas (0.86 ± 0.03) ($p < 0.01$).

TABLA 2	
PATRÓN DE REESTENOSIS Y FFR	
Focal 12 (20%)	0.93±0.04
Difusa 32(53%)	0.88±0.04
Proliferativa 16(27%)	0.86±0.03

La Fig. 2 muestra el tratamiento inicial con stent de una lesión bifurcada compleja de un paciente que tenía reestenosis de esta lesión; la angioplastia (multiguía) proporcionó un resultado óptimo. Se alcanzó un resultado óptimo angiográfico en 55 pacientes (92%) junto con un valor de $FFR > 0.85$ (0.89 ± 0.04).

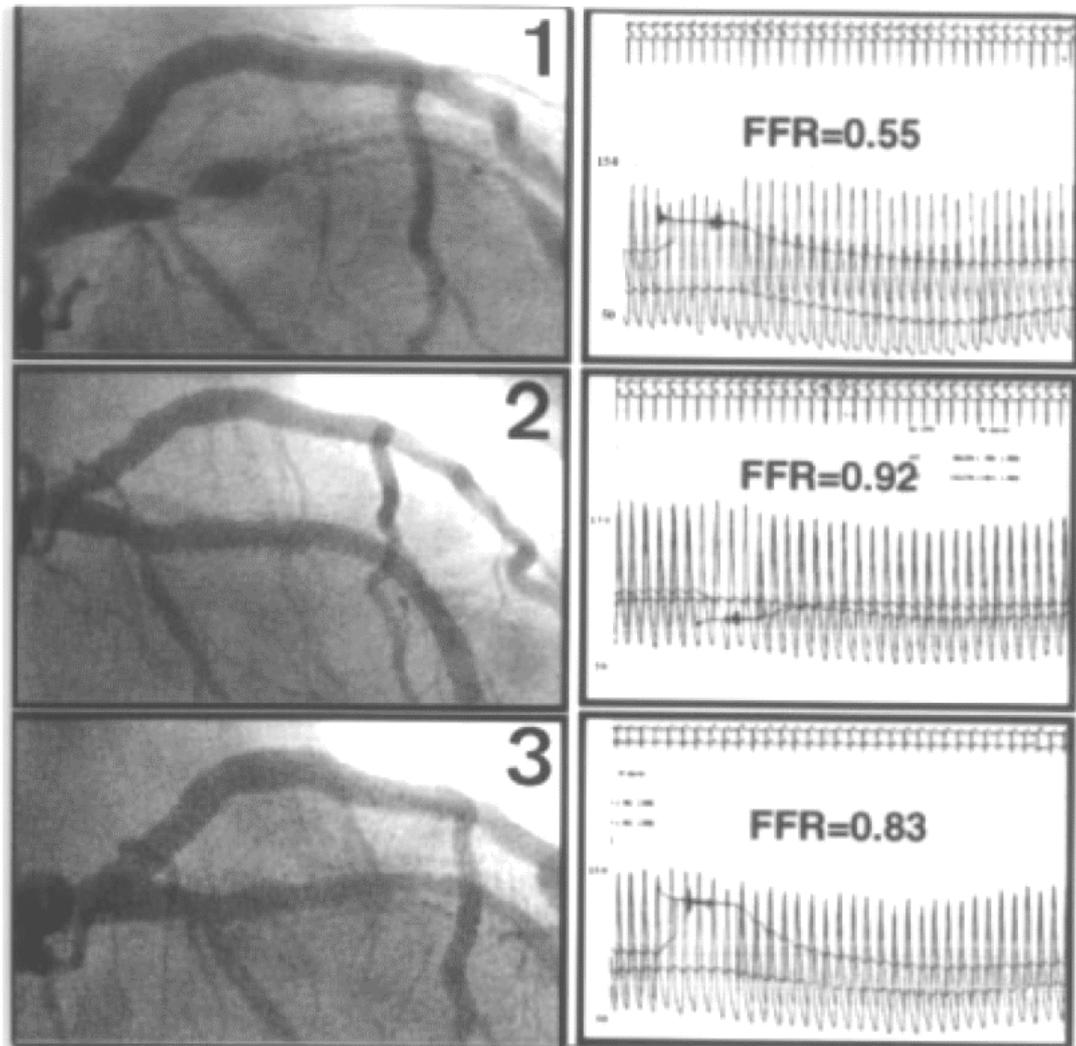


Fig 2.-Estudios angiográficos (izquierda) y de reserva de flujo fraccional en un paciente con reestenosis larga intrastent difusa(1), inmediatamente después del tratamiento(2) y en el seguimiento(3).

4.1.2.-RESULTADOS AL SEGUIMIENTO

El seguimiento angiográfico se realizó a los 6 meses, o más pronto si aparecía una recurrencia clínica. Se llevaron a cabo estudios angiográficos en la misma proyección que los previos inmediatamente después del tratamiento y en el seguimiento (4.9±1.2 meses). Sólo cinco pacientes obtuvieron un FFR <0.85 después de la angioplastia (multiguía). A todos ellos se les implantó stent intrastent.

TABLA 3					
ESTUDIOS ANGIOGRÁFICOS Y HEMODINÁMICOS SERIADOS					
N=60					
	Lesión original	Post-stent	Restenosis intrastent	Post-balón Multiwired	Seguimiento Tardío (N=55)
-Referencia	3.0±0.3		2.9±0.3		2.9±0.4
-MLD (mm)	0.4±0.3	2.9±0.3	0.7±0.4	2.6±0.3	1.8±0.7
-Estenosis (%)	84±10	2±80	76±12	11±5	39±22
-Long. Lesión (mm)	15±7		19±7		16±6
-Ganancia precoz (mm)		2.5±0.4		1.8±0.5	
-Pérdida tardía (mm)			2.2±0.5		0.8±0.6
-FFR			0.6±0.1	0.9±0.1	

FFR: Reserva de flujo fraccional; MLD: Mínimo diámetro luminal;

Todos los pacientes tuvieron un procedimiento sin incidencias y estuvieron asintomáticos. Nueve de los 55 pacientes reevaluados (16,36%) desarrollaron una nueva recurrencia clínica después del procedimiento repetido. Estos 9 pacientes tuvieron una nueva reestenosis y ninguno de ellos mostró progresión de la enfermedad en otros sitios más lejanos. Requirió revascularización percutánea con stent 8 de estos pacientes y una revascularización quirúrgica.

La Figura 3 muestra un ejemplo de las observaciones angiográficas.

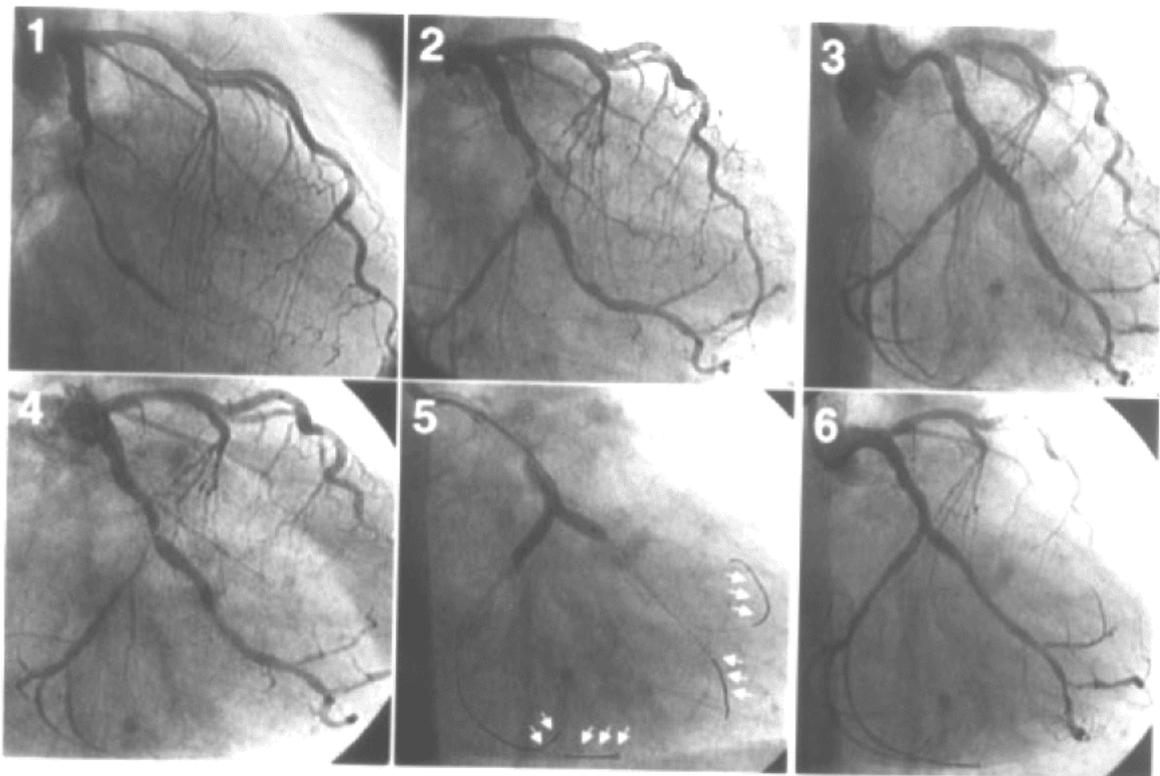


Fig 3.-Reestenosis intrastent a nivel de la bifurcación de la arteria circunfleja: 1.- Características basales . 2.-Recanalización. 3.-Resultado final tras el primer tratamiento 4.- Restenosis en el seguimiento. 5.-Kissing balón con guía multiwired (flechas). 6.- Resultado final tras el segundo tratamiento.

No se observó la ruptura del balón a pesar de dilataciones con altas presiones alrededor de las guías.

2.-STENT DE LIBERACIÓN DE SIROLIMUS (CYPHER®)

4.2.1.- RESULTADOS INMEDIATOS:

4.2.1.1.- Resultados angiográficos inmediatos:

El diámetro mínimo luminal del vaso (MLD) aumentó de 0.6 ± 0.4 mm a 2.6 ± 0.4 mm tras el procedimiento quedando tras el seguimiento con un diámetro de 2.2 ± 0.8 mm. El porcentaje de estenosis pasó de 79 ± 14.5 mm a 10 ± 8.6 mm postprocedimiento y a 28 ± 26 mm en el seguimiento

4.2.1.2.- Éxito primario del procedimiento y complicaciones hospitalarias

Se obtuvo un éxito primario en el 98% de los pacientes. Tres pacientes (2%) presentaron un infarto agudo de miocardio no Q. No aparecieron complicaciones importantes tras el procedimiento pero un mes después dos pacientes murieron, uno debido a trombosis subaguda del stent y otro por isquemia aguda mesentérica. Las complicaciones hemorrágicas de la vía de abordaje fueron en todos los casos menores, pequeños hematomas inguinales y pseudoaneurisma femoral .

4.2.2.-RESULTADOS AL SEGUIMIENTO

4.2.2.1.- Resultados clínicos al seguimiento.

El tiempo de seguimiento clínico fue de 16 ± 4 meses y el tiempo de seguimiento angiográfico de 6 ± 2 meses en 97 pacientes.

Presentaron infarto de miocardio debido a trombosis tardía del stent 2 pacientes, 5 y 3 meses después del tratamiento, respectivamente.

4.2.2.2.- Resultados angiográficos al seguimiento

La evaluación angiográfica tardía fue obtenida en 97 pacientes (69%). Dieciséis de ellos (16%) tuvieron una nueva reestenosis, 14 localizadas intrastent y 2 en los bordes. Estas nuevas reestenosis fueron siempre focales (longitud 4 ± 3 mm). El porcentaje de estenosis al seguimiento fue de 75,724% en las re-reestenosis. Estas lesiones fueron tratadas otra vez con stents cortos (8mm) de rapamicina.

Podemos apreciar las diferencias entre las características clínicas y angiográficas de los pacientes que mostraron re- reestenosis intrastent comparadas con los pacientes que no mostraron dicha reestenosis, siendo los hallazgos no significativos.

TABLA 1				
FACTORES CLÍNICOS Y ANGIOGRÁFICOS				
N=97				
		Reestenosis		No reestenosis
Sexo	Varón	15%	ns	85%
	Mujer	20%		80%
Diabetes	sí	22%	ns	78%
	no	11%		91%
Dislipemia	sí	21%	ns	79%
	no	12%		88%
HTA	sí	18%	ns	82%
	no	17%		83%
Tabaco	sí	12%	ns	88%
	no	20%		80%
Localización	DA	9%	ns	91%
	Cx	20%		80%
	CD	23%		77%

En la siguiente tabla se observa que el único factor relacionado de reestenosis intrastent es el porcentaje de estenosis postprocedimiento.

TABLA 2					
FACTORES ANGIOGRÁFICOS					
	Reestenosis en el seguimiento	n	Media	Desviación típica	p
Edad	si	16	66,36	10,150	ns
	no	81	64,61	9,501	ns
FE basal (%)	si	16	56,15	10,815	ns
	no	81	56,11	10,542	ns
longitud lesión	si	16	19,525	6,223	ns
	no	81	20,398	11,296	ns
DLM previo	si	16	0,646	0,4625	ns
	no	81	0,583	0,4420	ns
DLM post	si	16	2,457	0,485	ns
	no	81	2,636	0,442	ns
Diámetro vaso madre	si	16	2,960	0,4856	ns
	no	81	2,886	0,5312	ns
Estenosis pre	si	16	77,823	14,612	ns
	no	81	80,234	13,028	ns
Estenosis post (%)	si	16	16,770	10,554	0,07
	no	81	10,093	7,660	0,39
Longitud tratada	si	16	29,642	8,463	ns
	no	81	28,181	13,156	ns
Troponina pico post	si	16	11,165	32,053	ns
	no	81	4,356	9,714	ns

RESULTADOS INMEDIATOS Y TARDIOS

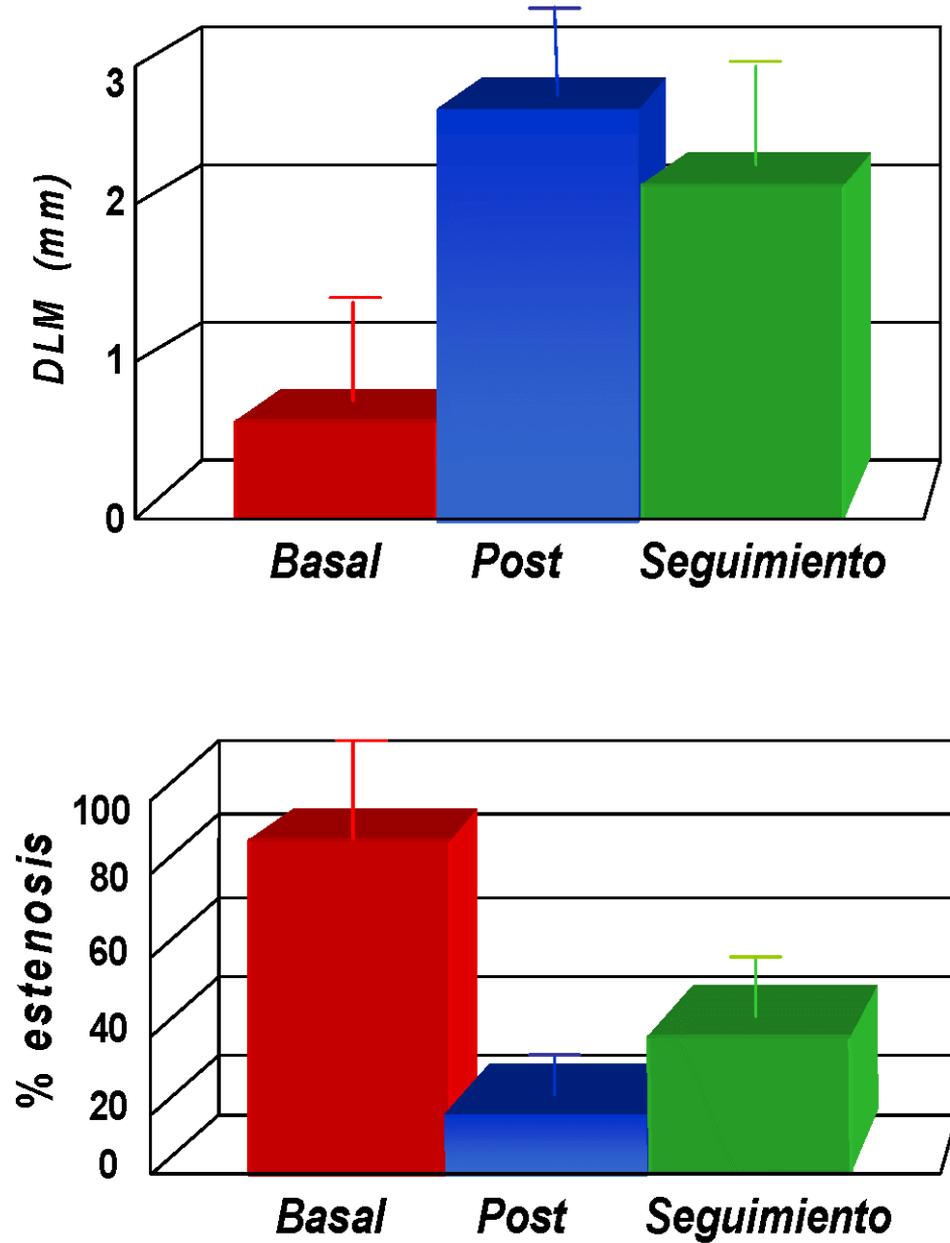


Fig 1.- Resultados inmediatos y tardíos. Imagen superior, diámetro luminal mínimo (DLM); imagen inferior, porcentaje de estenosis.

En la siguiente gráfica podemos apreciar la curva de supervivencia libre de eventos.

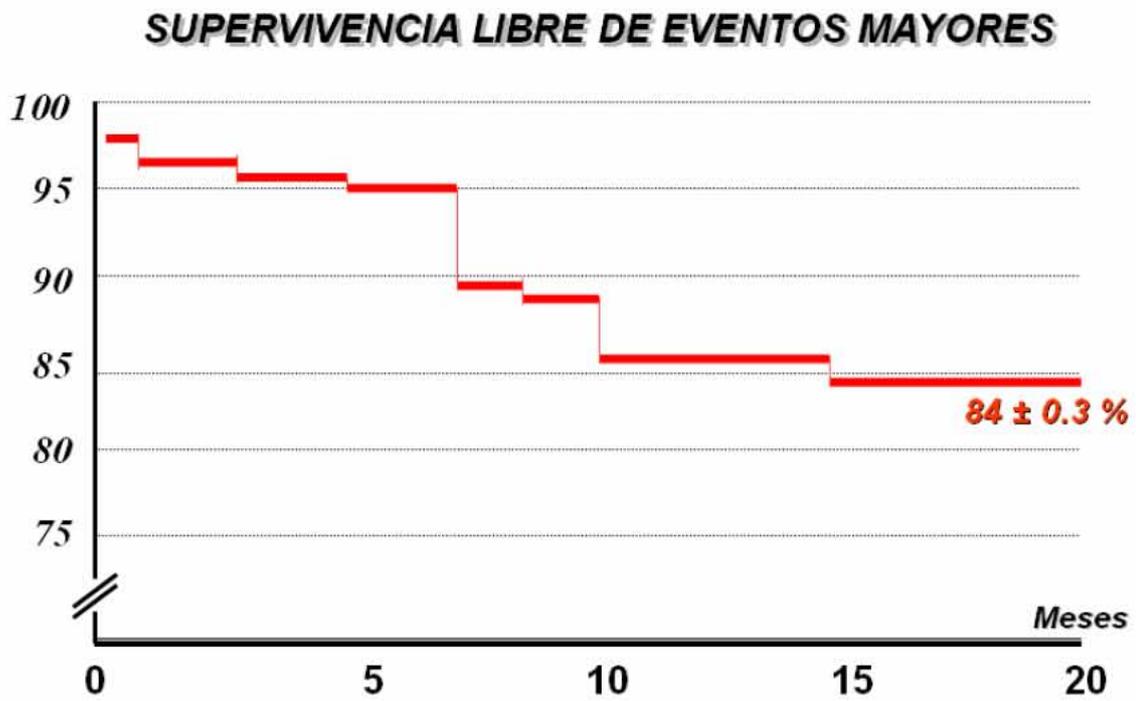


Fig 2.- Curva de supervivencia libre de eventos mayores

En las siguientes figuras se aprecian las imágenes seriadas angiográficas y del ecointracoronario tras tratamiento con stent de rapamicina en paciente con reestenosis intrastent.

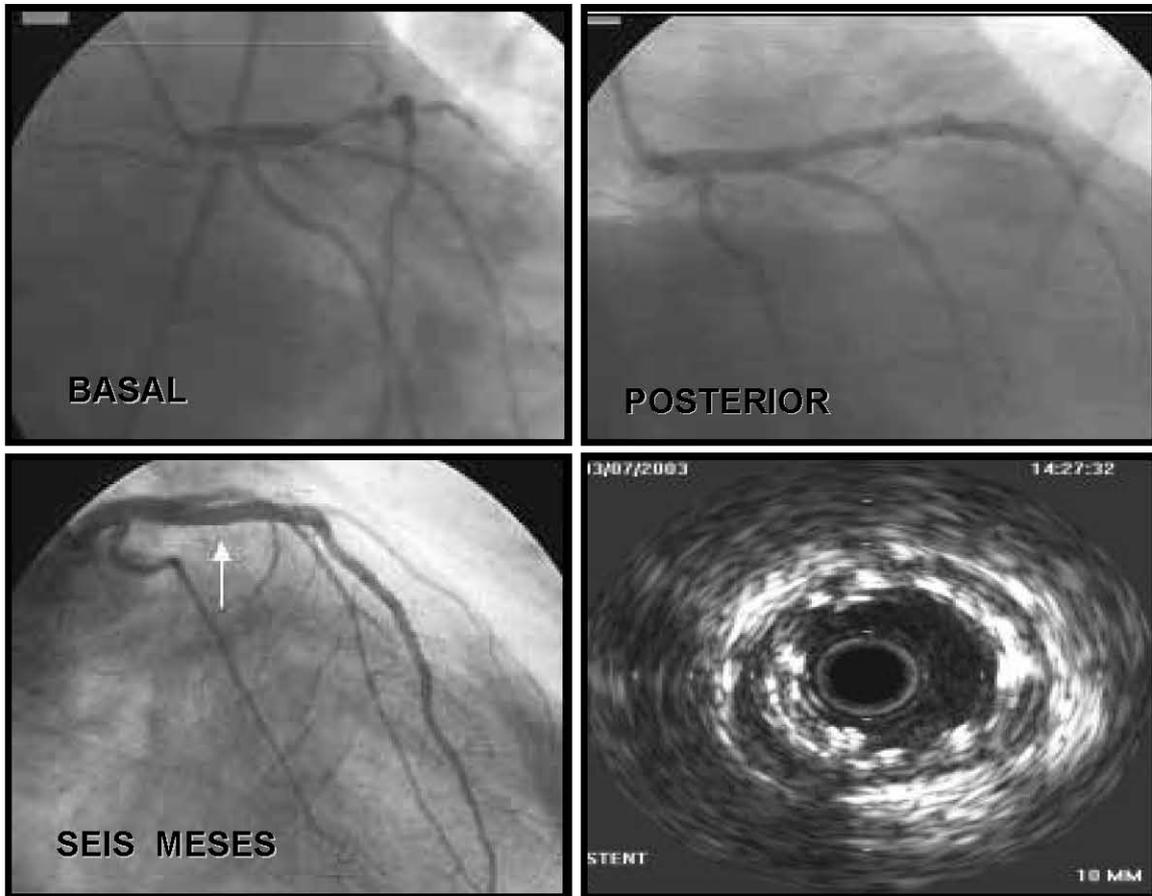


Fig. 3.- Imágenes angiográficas seriadas en un paciente con reestenosis intrastent a nivel de la DA, antes (basal) y después (posterior) al tratamiento con Stent de rapamicina. Después de 6 meses, la flecha muestra el sitio del estudio ultrasónico que muestra a su vez los struts de 2 stents solapados y la ausencia de proliferación neointimal.

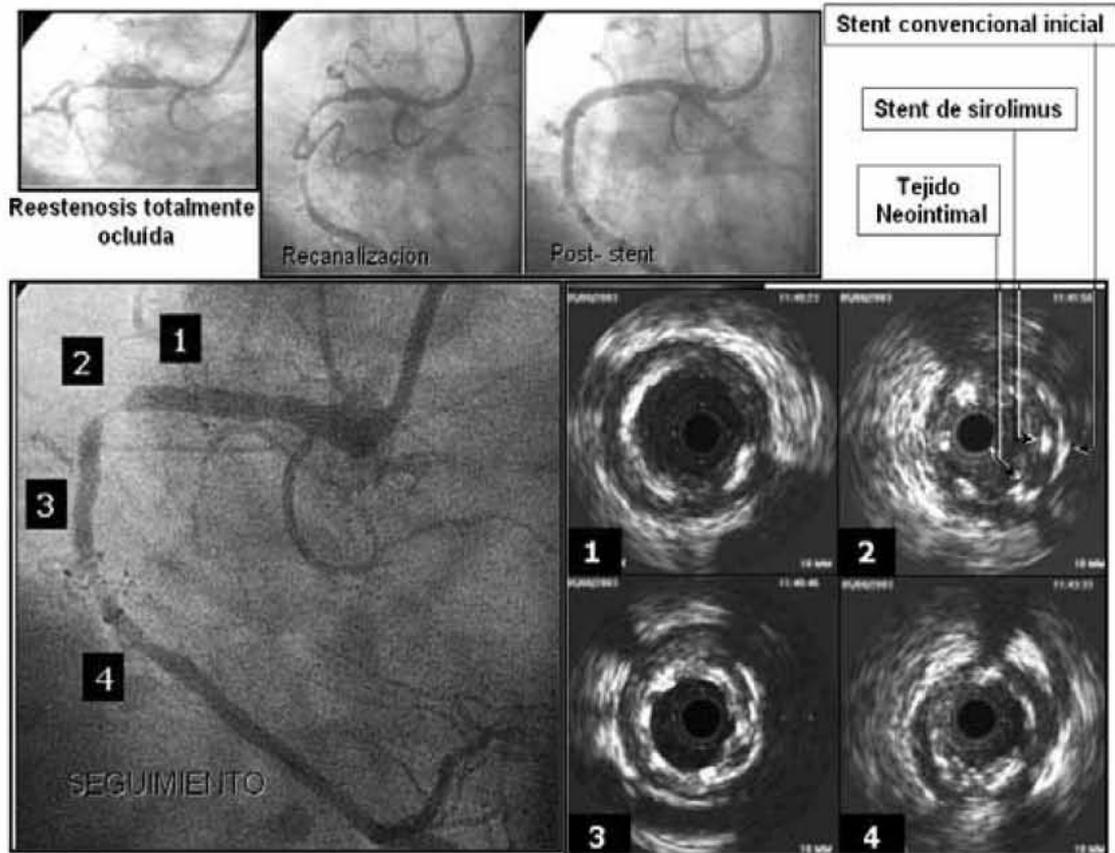


Fig 4.-Angiografías seriadas en un paciente con reestenosis con oclusión total de la CD tratada con stent de rapamicina. En el seguimiento hay una reestenosis focal debajo del número 2. Los números 1-4 corresponden a los sitios de estudio con eco intracoronario. En el segundo estudio ultrasonográfico, se aprecia tanto el stent concéntrico y la proliferación neointimal.

4.2.2.3.- Resultados ultrasónicos al seguimiento

En 40 pacientes se hizo el estudio ultrasónico detectándose un diámetro mínimo luminal en el seguimiento de 2.64 ± 0.53 mm, con engrosamiento intimal de 0.3 ± 0.3 , siendo el área de la lámina elástica externa de 17.8 ± 5.8 mm². El área del Stent mínimo fue de 6.0 ± 2.4 mm² y máximo de 8.4 ± 2.6 mm²; el área luminal mínima de 4.5 ± 1.8 mm² y máxima de 7.0 ± 2.5 mm² y el área neointimal mínima de 1.5 ± 1.7 mm² y máxima de 1.03 ± 0.65 mm².

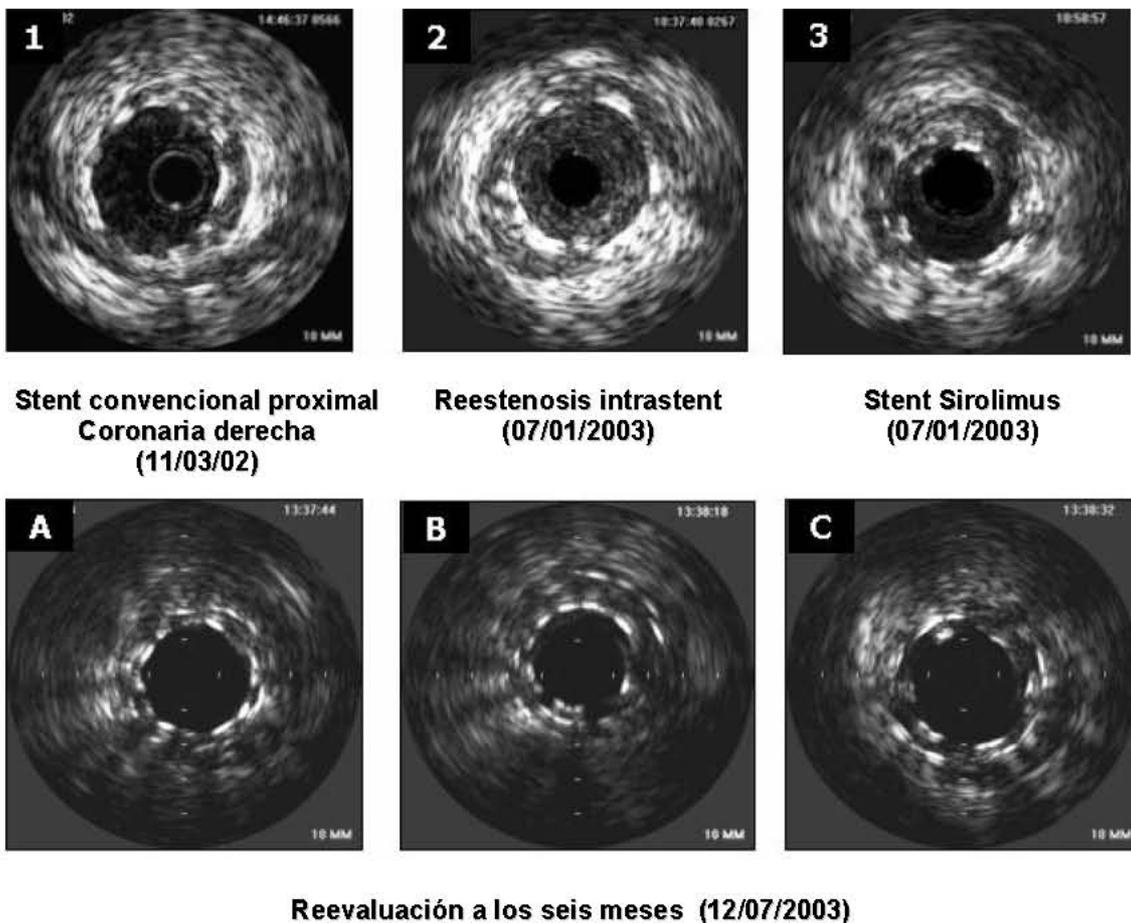


Fig 5.- Imágenes seriadas por eco intracoronario en un paciente tratado con un stent convencional a nivel de la CD proximal (1). En el seguimiento (2), una restenosis intrastent puede ser observada y otra imagen se obtiene después del deployment de un nuevo stent con rapamicina(3). A los 6 meses, imágenes A, B y C, obtenidas a 3 niveles del segmento arterial tratado, se observa ecos concéntricos a nivel del strut sin hiperplasia intimal.

Las siguientes tablas resumen los datos angiográficos seriados cuantitativos junto con los hallazgos ultrasónicos al seguimiento.

TABLA 2			
MEDIDAS ANGIOGRÁFICAS			
	BASAL	POST	SEGUIMIENTO
QCA(n=97)			
Restenosis intrastent	---	---	16/97 (16%)
Revascularización de la lesión diana	---	---	15/140 (11%)
Oclusión total del Stent	---	---	3/140 (2.1%)
-Subaguda	---	---	1/140 (0.7%)
-Tardía			2/140 (1.4%)
Diámetro luminal mínimo (mm)	0.6±0.4	2.6±0.4	2.2±0.8
% de restenosis	79±14.5	10±8.6	28±26
Pérdida tardía (mm)	---	---	0.48±0.7

TABLA 3
MEDIDAS ULTRASÓNICAS TARDÍAS

IVUS (a nivel estentado) n=40

	BASAL	POSTERIOR	SEGUIMIENTO
Diámetro mínimo estentado (mm)	---	---	2.64±0.51
Engrosamiento neointimal (mm)	---	---	0.21±0.22
EEL área (mm ²)	---	---	17.5±5.6
Area del Stent (mm ²)			
-Mínima	---	---	5.76±2.30
-Máxima	---	---	7.80±2.62
Área Luminal (mm ²)			
-Mínima	---	---	4.57±1.80
-Máxima	---	---	6.94±2.46
Área neointimal (mm ²)			
-Mínima	---	---	1.30±1.54
-Máxima	---	---	0.98±0.62

LEE: lámina elástica externa; IVUS: ultrasonido intravascular; QCA: Angiografía cuantitativa coronaria.

5.-DISCUSIÓN

La reestenosis intrastent, definida como la documentación angiográfica en el seguimiento de una estenosis de más del 50% en el segmento tratado y/o en los 5mm adyacentes, ha sido la principal limitación de la revascularización percutánea coronaria. Ocurre al menos en el 30% de los casos tras la dilatación con balón y aproximadamente el 20% con stent convencional necesitándose en más de la mitad de los casos nuevos procedimientos⁶⁹.

Diversos estudios histológicos, tanto experimentales como obtenidos por necropsias de pacientes sometidos a aterectomía coronaria, señalan la presencia de una marcada hiperplasia fibromuscular de la íntima en el segmento previamente dilatado. Esta hiperplasia neointimal, que constituye un fenómeno cicatricial “normal” progresivo en las primeras semanas postangioplastia, en algunos casos se produce de forma excesiva provocando una disminución en la luz del vaso. El grado de proliferación parece relacionarse con el tipo de lesión y con el daño de la pared vascular producido durante la angioplastia^{94,95}.

Por este motivo ha de llegarse a un compromiso durante la angioplastia en lo referente al tamaño del balón⁹⁶, ya que un balón sobredimensionado puede dejar una luz más amplia a costa de un mayor daño vascular y, en consecuencia generar una proliferación más marcada; y por el contrario un balón infradimensionado suele condicionar un resultado subóptimo y aún generando menor proliferación, esta puede convertir la lesión residual en significativa. Este fenómeno se pone de manifiesto de forma similar tras la implantación de un stent^{97,98}.

No obstante, no toda la pérdida luminal se debe atribuir a la proliferación ya que el retroceso elástico (responsable de la reducción de la ganancia) que ocurre a las pocas horas o días tras la angioplastia, juega un papel no despreciable en la reducción de la luz del vaso en al menos un 10% de los vasos dilatados con balón convencional⁹⁹

Con la expansión del eco-intracoronario surgió un nuevo concepto como factor importante en la patogenia de la reestenosis postangioplastia: el remodelado arterial patológico, (la exposición del material de la subíntima conlleva a la adhesión y agregación plaquetaria, formación de trombina no oclusiva, reacción inflamatoria con producción de factores de crecimiento y citokinas que estimulan la migración y proliferación de crecimiento así como la producción de matriz intracelular)¹⁰⁰⁻¹⁰³

La contribución relativa de cada una de ellas depende del tipo de daño producido. Aproximadamente las $\frac{3}{4}$ partes de la pérdida de la luz después de la angioplastia con balón se debe al retroceso del vaso y el resto a la proliferación neointimal, mientras que el stent intracoronario elimina virtualmente el retroceso del vaso y la reestenosis es ampliamente debida a la proliferación neointimal.

Existen una serie de factores clínicos y angiográficos relacionados con la reestenosis. Dentro de los factores relacionados con el paciente tenemos la reestenosis en otro lugar tratado, la diabetes mellitus y la intervención en síndromes coronarios agudos. Entre las características de la lesión y variables del procedimiento nos encontramos con el diámetro del vaso (menor diámetro mayor reestenosis), longitud de la lesión o stent (mayor longitud mayor reestenosis), mínimo diámetro luminal antes de

la implantación del stent, mínimo diámetro luminal después del stent, lesión ostial, pontajes de vena safena y oclusiones totales.

Diferentes procedimientos mecánicos han sido utilizados para tratar la reestenosis intrastent. Hasta ahora, ninguno de ellos han mostrado clara superioridad: angioplastia con balón, stent convencional, balón de corte, dispositivos de debulking, radiación intracoronaria (braquiterapia). Este último tratamiento está limitado por los efectos de la radioterapia intracoronaria (formación aneurismática, oclusión trombótica tardía y el efecto borde) y las limitaciones logísticas (la necesidad de colaboración y coordinación con personal no dependiente del laboratorio de hemodinámica)lo que ha conllevado a que el uso de la braquiterapia haya sido prácticamente excluído del arsenal terapéutico, al menos en nuestro.

1.-ANGIOPLASTIA FACILITADA MULTIGUÍA Y MONITORIZACIÓN A TRAVÉS DEL FLUJO DE RESERVA FRACCIONAL.

La angioplastia con balón fue la primera y todavía la modalidad de tratamiento más utilizada ampliamente. La compresión, la extrusión y la reexpansión del stent son los mecanismos responsables de la ganancia luminal. Sin embargo, aunque generalmente asociado con un buen resultado inmediato, la reintrusión temprana del tejido endoluminal después del tratamiento se ha documentado con los ultrasonidos en algunos pacientes ¹⁹⁴

Además, el inflado del balón a altas presiones dentro de los límites del stent, frecuentemente resulta en una inestabilidad indeseable del balón, también llamado efecto “water melon seed” que interfiere en el procedimiento y puede incrementar las ocasiones de daño en los bordes del stent. Este problema técnico puede contribuir a limitar la eficacia potencial de la angioplastia con balón y puede explicar la incidencia alta de recurrencia tardía.

La aparición del deslizamiento o patinaje del balón durante el tratamiento de pacientes con reestenosis intrastent se ha descrito, aunque los factores predictores y las implicaciones potenciales de este fenómeno permanecen aún desconocidas. En el estudio randomizado, Reestenosis intrastent: Angioplastia con balón vs Stent electivo (RIBS I), se incluyó 450 pacientes con reestenosis intrastent. De estos, 42 pacientes (9%) presentaron deslizamiento del balón durante el procedimiento, [26 pacientes (12%) en el grupo del balón y 16(7%) en el grupo del stent, $p=0.11$)].

En el grupo del stent el deslizamiento sólo se observó durante la predilatación del balón, nunca durante la implantación del stent. Comparados con los 408 pacientes en el que no se observó este fenómeno, los pacientes con dicho deslizamiento presentaron más lesiones de reestenosis intrastent severas (TIMI 1:21% vs 8% , $p=0.01$) y difusas (longitud $>15\text{mm}$; 45% vs 28%, $p=0.02$). Los pacientes con deslizamiento del balón requirieron más dilataciones, más tiempo de inflado y los resultados postprocedimiento fueron más pobres (diámetro luminal mínimo, 2.35 ± 0.5 vs $2.53\pm 0.5\text{mm}$; $p=0.03$). Además, a los 6 meses de seguimiento, los pacientes con deslizamiento del balón tenían un diámetro luminal mínimo más pequeño (1.26 ± 0.7 vs $1.61\pm 0.7\text{mm}$; $p=0.007$) y una tasa de reestenosis más alta (56% vs 37%; $p=0.017$).

En un análisis de regresión logística , este fenómeno surgió como un predictor independiente de reestenosis recurrente. El patinaje del balón puede complicar el tratamiento de pacientes con reestenosis intrastent. Las lesiones largas y severas parecen predisponer a este problema técnico que nunca aparece durante la implantación del stent. En pacientes con reestenosis intrastent, el deslizamiento del balón está relacionado con procedimientos laboriosos y resultados a corto y largo plazo más pobres¹⁹⁵. Por tanto, la angioplastia con balón todavía continúa siendo el procedimiento más simple de revascularización y su uso debiera ser optimizado para evitar sus limitaciones. La angioplastia con balón multiguía puede ser un método para alcanzar tal optimización¹⁹⁶.

Recientemente, en este mismo año, ha sido publicado el **RIBS II**¹⁹⁷. Este estudio fue diseñado como un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y randomizado

para comparar la angioplastia con balón versus el stent de rapamicina en la reestenosis intrastent.

Se incluyó 74 pacientes con reestenosis intrastent que recibieron angioplastia con balón. El objetivo primario fue valorar la tasa de reestenosis recurrente a los nueve meses. El objetivo secundario incluyó el análisis por subgrupo, el volumen luminal con eco-intracoronario y eventos clínicos al año de seguimiento.

A los nueve meses el diámetro mínimo luminal en el seguimiento angiográfico fue de 1.54mm $p<0.001$ y la tasa de reestenosis recurrente de 39%, $p<0,001$. El volumen luminal con IVUS a los nueve meses fue de 197mm^3 ; $p<0.001$. Al año de seguimiento (100% de los pacientes), la supervivencia libre de eventos (muerte, infarto de miocardio, revascularización del vaso diana) fue de un 69%; $p<0.003$).

En las siguientes tablas se muestran los datos comparativos tanto clínicos como angiográficos, basales y en el seguimiento entre nuestro estudio y el RIBSII.

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES

	Nuestro estudio	RIBS II
	N=60	N=74
Edad (años)	58±11	64±10
Sexo (mujer)	14 (23%)	19(26%)
Angina inestable	24(40%)	37(50%)
Diabetes	24(40%)	23(31%)
Hipertensión arterial	36(60%)	36(49%)
Dislipemia	30(50%)	49(66%)
Tabaquismo	23(38%)	44(59%)

TABLA 2
CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS BASALES

	Nuestro estudio	RIBS II
	N=60	N=74
Fracción de Eyección (%)	63±7	66±10
Tipo Reestenosis		
Focal	12(20%)	25(34%)
Difusa	32(53%)	41(55%)
Proliferativa	16(27%)	8(11%)
Localización Reestenosis		
Descendente anterior	36(60%)	38(52%)
Circunfleja	9(15%)	12(16%)
Coronaria derecha	15(24%)	23(31%)

TABLA 3
CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS DEL PROCEDIMIENTO

	Nuestro estudio	RIBS II
	n=60	n=74
Long lesión	19±7	15.7±9
Referencia diámetro vaso	2.9±0.3	2.68±0.4
(mm)		
Longitud tratada(mm)	21±9	21±9
Presión de inflado	18±2	15.5±3.1
Estenosis (%)	76±12	74±11
DLM (mm)	2.6±0.3	2.29±0.4
Ganancia precoz	1.8±0.5	1.59±0.4

TABLA 4
CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS EN EL SEGUIMIENTO

	Nuestro estudio	RIBS II
	n=55	n=74
Referencia vaso(mm)	2.9±0.4	2.70 (2.40-2.96)
DLM (mm)	1.8±0.7	1.54(0.91-2.05)
Estenosis (%)	39±22	40(25-65)
Reestenosis, n (%)	9(16%)	28(39%)
Pérdida tardía	0.8±0.6	0.69(0.15-1.28)

En nuestra serie sobre el balón se empleó una media de 2.3 ± 0.4 guías con una presión de inflado de 18 ± 2 mmHg y realizándose aproximadamente 2.8 ± 3 dilataciones con balón corto.

Los resultados de este estudio (en el que no existe nada publicado similar en el momento actual) muestran que este método es efectivo en proporcionar la estabilidad del balón durante el inflado y permite el uso de balones cortos dentro del stent para una alta presión de dilatación. Además, este grado de precisión permite la aplicación de presión de dilatación más bajas en los márgenes del stent cuando son necesarios. Por otro lado, las guías del balón pudieran forzar un efecto de cortar el tejido proliferativo que podría mejorar la extrusión del tejido ¹⁹⁸.

La ruptura del balón no se observó a pesar de presiones de inflado altas con guías alrededor. En nuestra series, el resultado angiográfico inmediato óptimo fue corroborado con el logro de un resultado funcional objetivo en la mayoría de los pacientes. Este procedimiento con guía es simple y proporciona información racional para la decisión de cruzar un stent intrastent . Finalmente, aunque este es un estudio observacional, la tasa de reestenosis de nuestros pacientes tratados con esta modalidad de angioplastia balón permanece bajo, cuando es comparado con otras series publicadas

195-199

2.-STENT DE LIBERACIÓN DE SIROLIMUS (CYPHER®)

Los stents de liberación de drogas han mostrado inhibir la proliferación neointimal en distintos tipos de lesiones coronarias^{200,201}. Sin embargo, la información sobre la eficacia de los stents liberadores de sirolimus en pacientes que tienen reestenosis intrastent es aún limitada pese a que conceptualmente parece el escenario idóneo para su valoración dado que el mecanismo principal de la reestenosis intrastent es la excesiva proliferación neointimal que es justo lo que trata de controlar los stent fármacoactivos.

Otro mecanismo descrito para la reestenosis intrastent es la falta de expansión del stent en un segmento concreto bien desde su implantación inicial o debido a “colapso” posterior, fenómeno que se ha documentado mediante estudios observacionales ultrasónicos.

Nuestro grupo, al igual que otros investigadores, se propuso dada la difusión inicial de los stent fármacoactivos conocer el potencial de este tipo de terapia para la reestenosis intrastent por lo que se procedió a un registro prospectivo en dos centros (CORPAL)²⁰². Nuestro estudio se acerca a lo que se conoce como experiencia en el “mundo real” en el análisis de una forma de terapia intervencionista en los pacientes con patología coronaria pues en ninguno de los pacientes que presentaron reestenosis intrastent se excluyó ninguna característica o factor potencial que pudiera influir en el resultado final.

Nuestros resultados, en este contexto, muestran que el tratamiento percutáneo mediante un stent fármacoactivo en un segmento arterial que presenta reestenosis

intrastent de un stent convencional es simple, seguro, con un éxito primario en la práctica totalidad de los casos y se acompaña de una tasa de recurrencia angiográfica relativamente baja cuando la comparamos con tasas históricas de re-reestenosis con otro tipo de terapia bien sea con angioplastia, stent o braquiterapia, modalidades universalmente aceptadas hasta este momento.

Otros investigadores han evaluado los stent farmacoactivos en la reestenosis intrastent en el contexto temporal en que se realiza nuestro estudio. Podemos destacar un estudio observacional con número pequeño de pacientes (Souza y colaboradores)²⁰³, dos estudios randomizados (ISAR-DESIRE y RIBS II)^{204,205} y un registro multicéntrico²⁰⁶ diseñado de forma similar al nuestro.

En las siguientes figuras podemos apreciar las diferencias entre nuestro estudio y los reseñados.

Características angiográficas en el seguimiento

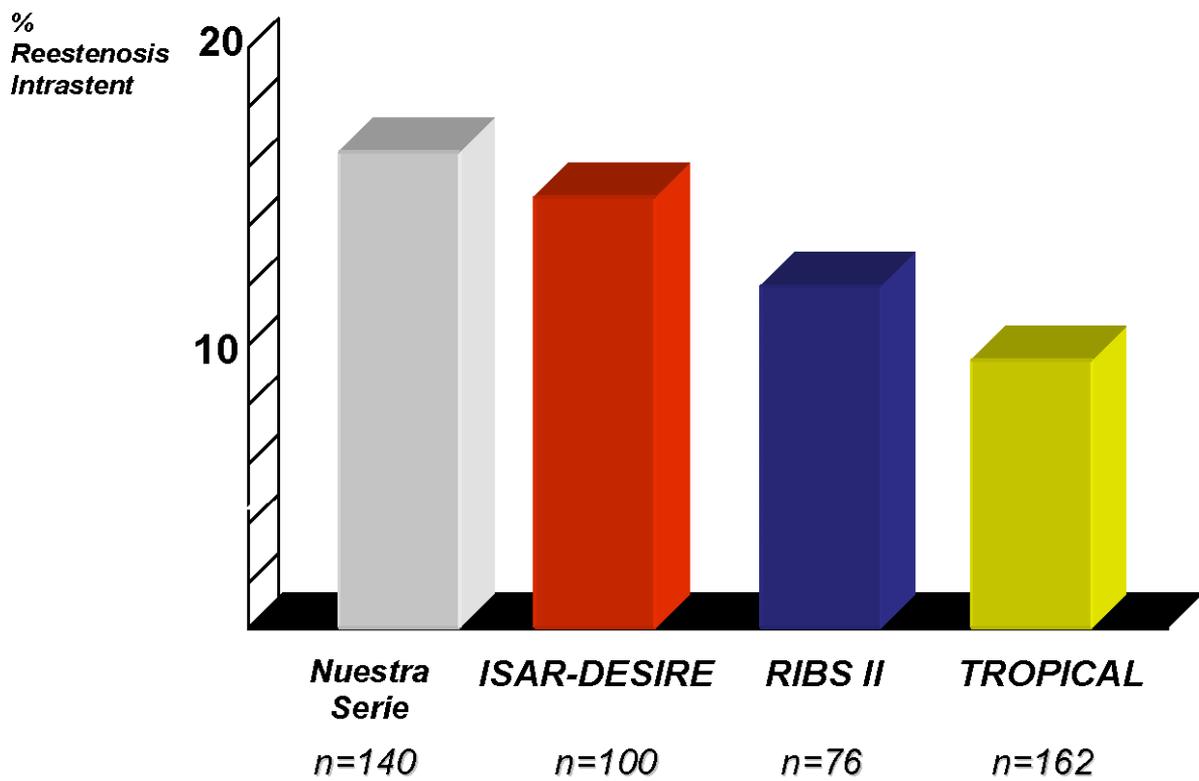


Fig.1.- Porcentaje de reestenosis intrastent en los distintos grupos

Características angiográficas en el seguimiento

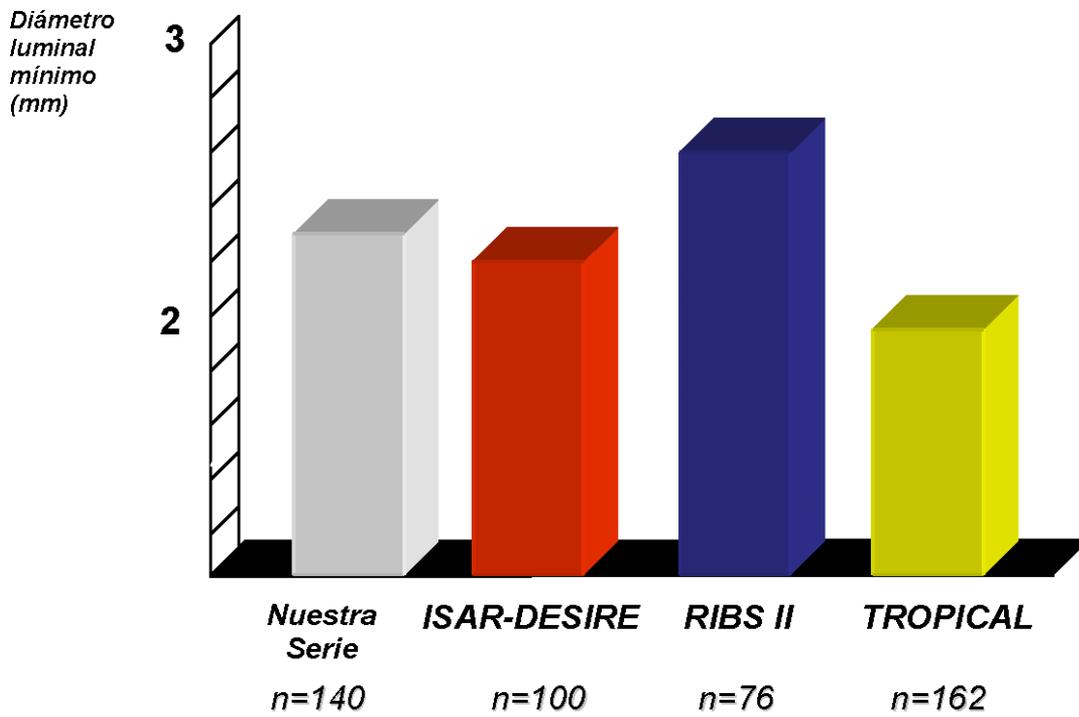


Fig 2.- Diámetro luminal mínimo y diferencias entre los distintos grupos

Características diferenciales

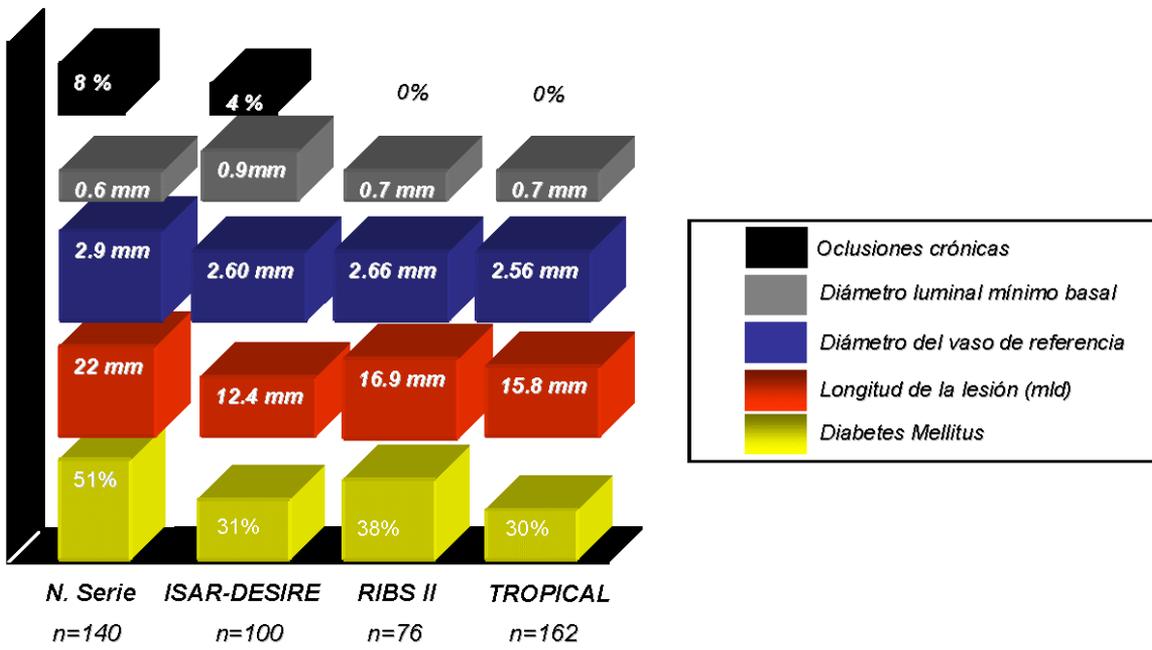


Fig 3 .-Características diferenciales entre los distintos grupos

VALORACIÓN DE PRINCIPALES ESTUDIOS Y COMPARACIÓN CON NUESTRA SERIE.

Estudios observacionales han demostrado la eficacia de los stents de drogas en pacientes con reestenosis intrastent. Un estudio pionero fue llevado a cabo por **Sousa y colaboradores**²⁰³ en el que publicó la eficacia y efectividad de los stents de sirolimus en el tratamiento de lesiones coronarias de novo, permitiéndole explorar el potencial de esta tecnología en el tratamiento de la reestenosis intrastent.

Se incluyó 25 pacientes con reestenosis intrastent que fueron tratados con la implantación de 1 ó 2 stents liberadores de sirolimus en Sao Paulo, Brazil. Nueve pacientes recibieron 2 stents (1.4 stents por lesión). Se obtuvieron imágenes angiográficas y por eco-intracoronario después del procedimiento, a los 4 y 12 meses. Ningún paciente tuvo reestenosis intrastent o en el margen del mismo a los 4 meses, y sólo un paciente desarrolló reestenosis intrastent al año de seguimiento. La hiperplasia intimal por eco-intracoronario fue $0.92 \pm 1.9 \text{mm}^3$ a los 4 meses y $2.55 \pm 4.9 \text{mm}^3$ después de un año. No hubo evidencia de malposición del stent en las imágenes del eco-intracoronario en el seguimiento, así como no se observó ningún caso de muertes, trombosis del stent o nueva revascularización en la lesión tratada.

Por tanto, este estudio demostró unos resultados excelentes a largo plazo tanto angiográficos como clínicos con el uso de los stents de rapamicina en una serie de pacientes con un patrón de reestenosis tras tratamiento con stent a un lesión de novo característica (32% focal, 40% difusa y 28% proliferativa).

Asimismo, el stent farmacoactivo ha sido utilizado con éxito en escenarios más complejos tales como en reestenosis tipo IV (oclusión total) y recurrencias tras braquiterapia.

Posteriormente **Neumann y colaboradores**²⁰⁶ publicaron un estudio en el que se valoró la eficacia y la seguridad del stent de rapamicina en el tratamiento de la reestenosis intrastent. El estudio fue diseñado como un registro multicéntrico prospectivo. Se incluyeron 162 pacientes con reestenosis intrastent de una arteria coronaria nativa quienes tenían indicación de repetir la intervención. Los pacientes fueron programados para un seguimiento a los 6 meses. El objetivo principal fue la pérdida tardía en la lesión. El seguimiento angiográfico fue llevado a cabo en 155 pacientes (95.7%). Se observó una pérdida tardía en la lesión de 0.08 ± 0.49 mm y una tasa de reestenosis de 9.7% (15/155), con una reintervención en 7.4% (12/162) a los 9 meses. La tasa de muerte fue de 1.2% (2/162) y de infarto de miocardio de 1.2% (2/162) en este tiempo.

Los resultados del **ISAR-DESIRE**²⁰⁴ (Intracoronary stenting with antithrombotic Regimen-Drug-Eluting Stents for In-Stent Restenosis) se han publicado hace poco. Se trata de un ensayo controlado, randomizado que incluye 300 pacientes con reestenosis intrastent angiográficamente significativa en 2 centros terciarios en Alemania desde Junio 2003 hasta Octubre 2003. Después de pretratar con 600 mg de clopidogrel durante al menos dos horas antes de la intervención, todos los pacientes fueron randomizados y asignados a 1 de 3 grupos: stent con sirolimus, stent con paclitaxel o angioplastia balón (100 pacientes en cada grupo). El objetivo primario fue valorar la reestenosis angiográfica (diámetro de la reestenosis $\geq 50\%$) a los 6 meses de

seguimiento angiográfico basado en el análisis “in-segment”. Se hizo una primera evaluación comparando entre los grupos de stent vs grupo de angioplastia y una segunda evaluación comparando los stents de sirolimus y paclitaxel.

El seguimiento angiográfico se llevó a cabo en 275 (92%) de 300 pacientes. La incidencia de reestenosis angiográfica fue de 44.6% (41/92) en el grupo de angioplastia, 14.3%(13/91) en el grupo del stent sirolimus ($p < 0.001$ vs angioplastia balón), y 21.7% (20/92) en el grupo de paclitaxel ($p = 0.001$ vs balón de angioplastia). Cuando se comparó con la angioplastia balón, recibiendo un stent de sirolimus había un riesgo relativo (RR) de reestenosis angiográfica de 0.32 (95% de intervalo de confianza, 0.18-0.56); un stent de paclitaxel tenía un RR de 0.49 (95% de intervalo de confianza, 0.31-0.76). La incidencia de revascularización del vaso diana fue de 33% (33/100) en el grupo de la angioplastia balón, 8% (8/100) en el grupo de stent de sirolimus ($P < 0.001$ vs angioplastia balón), y 19% (19/100) en el grupo de paclitaxel ($P = 0.2$ vs angioplastia balón). El análisis secundario mostró una tendencia hacia una más baja tasa de reestenosis angiográfica ($P = 0.19$) y una tasa menor de revascularización del vaso diana ($P = 0.02$) entre pacientes con sirolimus comparados con los que presentaban paclitaxel.

Por tanto, en este estudio en pacientes con reestenosis intrastent, una estrategia basada en stents de drogas es superior a la angioplastia con balón para la prevención de la reestenosis recurrentes. El stent de sirolimus puede ser superior al paclitaxel para el tratamiento de la reestenosis intrastent.

Recientemente, en este mismo año, ha sido publicado el **RIBS II**²⁰⁵. Este estudio fue diseñado como un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y randomizado

para comparar la angioplastia con balón versus el stent de rapamicina en la reestenosis intrastent.

El objetivo del mismo fue establecer la eficacia del stent liberador de sirolimus en pacientes con reestenosis intrastent.. Se incluyó 150 pacientes con reestenosis intrastent (76 recibieron el stent de drogas y 74 el balón). El objetivo primario fue valorar la tasa de reestenosis recurrente a los nueve meses .El objetivo secundario incluyó el análisis por subgrupo , el volumen luminal con eco-intracoronario y eventos clínicos al año de seguimiento.

A los nueve meses el diámetro mínimo luminal en el seguimiento angiográfico fue mayor (2.52mm vs 1.54mm; $p<0.001$) y la tasa de reestenosis recurrente menor (11% vs 39%, $p<0,001$) en el grupo tratado con stent de drogas. El volumen luminal con IVUS a los nueve meses fue también mayor (279mm³ vs 197mm³); $p<0.001$) en el grupo del stent. Al año de seguimiento (100% de los pacientes), la supervivencia libre de eventos (muerte, infarto de miocardio, revascularización del vaso diana) fue significativamente mayor en el grupo del stent de drogas (88% vs 69%; $p<0.003$).

Este estudio demuestra la superioridad del stent de rapamicina , comparado con la angioplastia balón en pacientes con reestenosis intrastent. Pacientes tratados con sirolimus tenían una mejoría importante en todos los parámetros angiográficos al seguimiento incluyendo la tasa de reestenosis recurrente, el principal objetivo del estudio. También hubo una marcada reducción en la pérdida tardía angiográfica. Además, el hallazgo del eco-intracoronario demostró la capacidad del stent de sirolimus en abolir la proliferación neointimal recurrente.

Los resultados de estos estudios globalmente muestran que los stent fármacoactivos son superiores a otra forma de terapia de la reestenosis intrastent pero, en todos ellos se produce un porcentaje de recurrencia no despreciable que es del 16% en nuestra serie sin que se hayan podido identificar factores predictores de reestenosis.

Los factores descritos para la recurrencia de reestenosis en la angioplastia o stent convencional tales como la reestenosis en otro lugar tratado, la diabetes mellitus, intervención en síndromes coronarios agudos, el diámetro del vaso (menor diámetro mayor reestenosis), longitud de la lesión o stent (mayor longitud mayor reestenosis), mínimo diámetro luminal antes de la implantación del stent, mínimo diámetro luminal después del stent, lesión ostial, pontajes de vena safena y oclusiones totales; no se muestran como factores fuertemente predictores de reestenosis cuando se emplea un stent de liberación de sirolimus, por lo que, la reflexión inicial intuitiva es que este tipo de stent consigue neutralizar las características potencialmente negativas “a priori” para recurrencia.

En concreto, nuestro estudio muestra que los factores de reestenosis, la precocidad de recurrencia o el diámetro del vaso no influyen, sólo un mayor porcentaje de estenosis post-tratamiento pudiera influir potencialmente en la reestenosis pero, en nuestra serie, con un alto porcentaje de diabetes, mayor longitud de la lesión y stent in stents que potencialmente pudiera limitar la consecución de un mayor diámetro intraluminal no permite extraer este tipo de conclusión reafirmando que el “mundo

real” es diferente a la aleatorización de los estudios randomizados donde en general se incluyen pacientes con características y criterios de exclusión definidos a priori.

Un hallazgo especialmente importante de nuestro estudio es que en los pacientes con reestenosis el patrón angiográfico de recurrencia es favorable para un nuevo tratamiento ya que presenta características que previamente se han considerado predictores de éxito a largo plazo. En concreto, la longitud de la nueva reestenosis es muy corta y potencialmente podría responder favorablemente a nuevas terapias . En este contexto los hallazgos ultrasónicos son de especial relevancia al mostrar en algunos casos lo que denominamos colapso del stent y patrones de hiperplasia muy localizadas que responden favorablemente a nuevas terapias.

En cuanto a las complicaciones, en nuestra serie, dos de nuestros pacientes fallecieron al mes del procedimiento, uno debido a una trombosis subaguda del stent y otro por isquemia aguda mesentérica, mostrándose una incidencia de 0,7% de trombosis subaguda y 1,4% trombosis tardía. Esto puede incrementarse con estrategias antiproliferativas posteriores , como resultado de la exposición de los struts del metal en la corriente sanguínea. Sin embargo, esta proporción parece pequeña en comparación con la incidencia observada después de la braquiterapia y permanece baja hoy día gracias a una terapia antitrombótica a largo plazo (aspirina y clopidogrel).

6.-CONCLUSIONES

**1.-ANGIOPLASTIA FACILITADA (MULTIGUÍA) MEDIANTE
MONITORIZACIÓN (FLUJO DE RESERVA FRACCIONAL)**

- 1. La angioplastia facilitada por la utilización de varias guías (multiguía) suprime por completo el deslizamiento del balón y permite diseñar una estrategia de angioplastia controlada.**
- 2. La monitorización mediante guía de presión simplifica el procedimiento definiendo el momento en el que se obtiene un resultado óptimo.**
- 3. La tasa de reestenosis tras esta técnica es baja en lesiones focales.**
- 4. El resultado funcional en las formas proliferativas de reestenosis intrastent es inferior al que se obtiene en las reestenosis focales. Las formas malignas de reestenosis intrastent tienen una tasa elevada de recurrencia y, por tanto, deben ser tratadas con otras estrategias .**

2.-STENT LIBERADOR DE SIROLIMUS (CYPHER®)

- 1. El tratamiento de la reestenosis del stent convencional con stent liberador de sirolimus (Cypher®) es técnicamente simple con un resultado inmediato adecuado incluso en lesiones proliferativas.**

- 2. En nuestra serie el stent pudo ser implantado directamente en una elevada proporción de casos.**

- 3. El tratamiento siempre se realizó con stent fármacoactivo de longitud superior al stent previamente implantado cubriendo la reestenosis intrastent, el stent y los bordes.**

- 4. Nuestra serie tiene como característica singular la inclusión de lesiones muy complejas (segunda o tercera reestenosis) y reestenosis tipo IV.**

- 5. La reestenosis tras stent de liberación de sirolimus (Cypher®) es baja y siempre focal.**

- 6. El único factor relacionado con la ausencia de recurrencia es el mejor resultado inmediato (menor porcentaje de estenosis).**

- 7. Los hallazgos ultrasónicos muestran una proliferación neointimal escasa aunque superior a la descrita con este stent en lesiones de novo.**

- 8. El estudio ultrasónico al seguimiento detecta casos de pérdida focal del área del stent (expansión no uniforme vs “recoil” precoz o tardío).**

7.-BIBLIOGRAFÍA

1. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler W. Non-operative dilatation of coronary artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N. Engl J Med* 1979; 301:61-68.
2. Gruentzig AR, Igng SB, Schlump FM, Siegenthaler W. Long term follow up after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The early Zurich experience. *N. Engl J Med* 1987;316:1127-1132.
3. Talley JD, Hurst JW, King SB et al. Clinical outcome 5 years after attempted percutaneous coronary angioplasty in 427 patients. *Circulation* 1988;77:372-379.
4. Levy RI, Mock MB, Willman VL, Frommer PL. Percutaneous transluminal coronary angioplasty (editorial). *N Engl J Med* 1979;301:101-103.
5. Detre K, Holobkov R, Kelsey Sh, Cowley M, Kent K, Williams D and the Investigators of the National, Heart, Lung and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *N Engl J Med* 1988;318:265-270.
6. De Feyter PJ, Serruys PW, Wijns W, Van den Brand M: Emergency PTCA in unstable angina pectoris refractory to optimal medical treatment. *N Engl J Med* 1985;313:342-346

7. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. Comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-679.
8. Weintraub W, Jones E, Morris D, King S III, et al. Outcome of reoperative coronary bypass surgery versus coronary angioplasty after previous bypass surgery. *Circulation* 1985;72:1314-1320.
9. Cowley MJ, Vetrivec GW, Disciascio G, et al. Coronary angioplasty of multiple vessels: Short term outcome and long-term results. *Circulation* 1985;72:1314-1320.
10. Ellis S, Tamai H, Nobuyoshi M, Kosuga K, Colombo A, et al. Contemporary percutaneous treatment of unprotected left main coronary stenoses. Initial results from a Multicenter Registry analysis 1994-1996. *Circulation* 1997;96(11):3867-3872.
11. Soriano J, Alfonso F, Cequier A y cols. Registro de Actividad de la Sección de Hemodinámica Cardiología intervencionista del año 1997. *Rev Esp Cardiol* 1998;51.
12. RITA Trial Participants: Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: The Randomized intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;335:1315.

13. Hamm C, Reimers J, Ischinger T. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 1994;331:1037.
14. King S, Lembo N, Wintraub W. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1994;331:1044.
15. Rodríguez A, Bouillon F, Pérez Balino N. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass in multivessel disease (ERACI): In hospital results and 1 year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1060
16. CABRI Trial Participants. First year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet* 1995;346:1179-84.
17. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
18. Hueb WA, Bellotti G, de Olibeira SA, Arie S de Albuquerque CP, Janete AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single left anterior descending artery stenosis. *J Am Coll –Cardiol* 1995; 26:7,1600-1605.

19. Carrié D, Elbaz M, Puel J, Fourcade J, Karouny E, Fournial G, Galinier M. Five year outcome after coronary angioplasty versus bypass surgery in multivessel coronary artery disease: results from the French Monocentric Study. *Circulation* 1997;96:9 Suppl, II 1-6.
20. Goy JJ, Eeckhout E, Burnand B, Vogt P, Stauffer JC, Hurni M, Ruchat P, Sadeghi H, Kappenberger L. Coronary angioplasty versus left internal mammary artery grafting for isolated proximal left anterior descending artery stenosis. *Lancet* 1994;343:891,1449-1453.
21. King III SB, Kosinski AS, Weintraub WS. Eight year outcome in the Emory Angioplasty vs Surgery Trial (EAST). *Circulation* 1998;98:I-197 (Suppl).
22. Ruygrok PN, Serruys PW. Intracoronary stenting: from concept to custom. *Circulation* 1996;94:882-890.
23. Mulliken JB, Goldwyn RM. Impressions of Charles Stent. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1978;62:173-176.
24. Dotter C, Judkins M. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstructions. *Circulation* 1964;30:654-670.
25. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch W, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1987;376:701-706.

26. Roubin GS, King SB III, Douglas JS, et al. Intracoronary stenting during percutaneous transluminal coronary angioplasty *Circulation* 1990; 81(Supl 4):92-100.
27. Schatz RA. Introduction to intravascular stents. *Cardiol Clin* 1988; 6:357-372.
28. Ricci DR, Ray S, Buller CE, O'Neill B, Foster C, Almond D, et al. Six month follow up of patients randomized to prolonged inflation or stent for abrupt occlusion during PTCA- clinical and angiographic data: TASC II. *Circulation* 1995;92 (Supl abstracts from the 68 th scientific sessions):475
29. Hearn JA, King SB, Douglas JS, Carlin SF, Lembo NJ, Ghazzal ZMB. Clinical and angiographic outcomes after coronary artery stenting for acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: initial results with a balloon-expandable, stainless steel design. *Circulation* 1993;88:2086-2096.
30. Schoming A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schunlen H, Klauss V et al. Four year experience with Palmaz Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 1994;90:2716-2724.
31. Rensing BJ, Hermans WR, Vos J, Bossuyt P, Rutsch P, Serruys PW. Angiographic risk factors of luminal narrowing after coronary balloon

- angioplasty using measurements to reflect stretch and elastic recoil at the dilatation size. *Am J Cardiol* 1992;69:584-591.
32. Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:26-34.
33. Schatz RA, Baim DS, Leon MB, et al. Clinical experience with Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148-161.
34. Haude M, Erbel R, Issa H, et al. Subacute thrombotic complications after intracoronary implantation of Palmaz-Schatz stents. *Am Heart J* 1993; 126:15-22.
35. Moscucci M, Mansour A, Kent C, et al. Peripheral vascular complications of directional coronary atherectomy and stenting: predictors, management and outcome. *Am J Cardiol* 1994;74:448-453.
36. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:916-927.
37. Ming-Wei-Liu, Voorhess MD III, Agrawal S, Dean LS, Roubin GS. Stratification of the risk of thrombosis after intracoronary stenting for threatened

- or acute closure complicated balloon angioplasty: a cook registry study. *Am Heart J* 1995;130:8-13.
38. Hermann HC, Buchbinder M, Clemen MW, Fischman D, Goldberg S, Leon MB, Schatz RA, Tierstein P, Walker CM, Hirshfeld JW Jr. Emergent use of balloon-expandable coronary artery stenting for failed percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;86:812-819.
39. Metz D, Urban P, Camenzind E, Chatelain P, Hoang V, Meier B. Improving results of bailout coronary stenting after failed balloon angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32:117-124.
40. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrick 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;331:489-95.
41. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al, for the 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.
42. Barrigan P, Sainous J, Silvestri M et al. Ticlopidine and subcutaneous heparin as an alternative regimen following coronary stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32:132-38.

43. Pan M, Suárez de Lezo J, Velasco F, Romero M, Medina A, Segura J, et al. Reduction of thrombotic and hemorrhagic complications after stent implantation. *Am Heart J* 1996;132:1119-1126.
44. Shatz RA, Palmaz JC. New technology in angioplasty: balloon expandable intravascular stents. *N Dev Med* 1987;2:59-64.
45. Duprat G, Wright KC, Chamsangavej C, Wallace S, Gianturco C. Flexible balloon expandable stent for small vessels. *Radiology* 1987;62:276-278.
46. Van der Giessen WJ, Serruys PW, van Beusekom HMM, et al. Coronary stenting with a new radiopaque, balloon expandable endoprosthesis in pigs. *Circulation* 1991;83:1788-1798.
47. Strecker EP, Lierman D, Barth KH. Expandable tubular stents for treatment of arterial occlusive diseases: Experimental and clinical results. *Radiology* 1990;175:97-102.
48. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ et al. Angiographic follow-up after placement of self expanding coronary artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-17.
49. Strauss BH, Serruys PW, Bertrand ME et al. Qualitative angiographic follow-up of the coronary Wallstent in native vessel and bypass grafts (European experience:March 1986-March1990). *Am J Cardiol* 1992;69:475-481.

50. Foley DP, Geyndrickx G, Macaya C et al, on behalf of the Wallstent Native Investigators. Implantation of the self-expanding less-shortening Wallstent or primary coronary artery lesions: final results of the Wallstent Native Study. *Eur Heart J* 1997;18 (suppl):156
51. Kutryk MJB, Serruys PW. Stents Currently Available. *Coronary Stenting: Current Perspectives* London, Martin Dunitz Ltd. 1999;pp:17-65.
52. Ozaki Y, Keane D, Ruygrok P, Giessen W, de Feyter P. Six month clinical and angiographic follow-up of the new-less shortening Wallstent in native coronary arteries. *Circulation* 1995;92:I-79
53. Clague J, Sigwart U. Coronary stents. Types and Results. Peterson KL, Nicod P (eds) *Cardiac Catheterization. Methods, Diagnosis and Therapy*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1997;pp:536-544.
54. Wilson RF, Assessing de severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1996;334:I1735-1737.
55. Mohan N. Babapulle, MD; Mark J. Eisenberg, MD MPH. Coated Stents for the prevention of Restenosis: Part II. *Circulation*. 2002;106:2859-2866.

56. Hehrlein C, Zimmerman M, Metz J, et al. Influence of surface texture and charge on the biocompatibility of endovascular stents. *Coron Art Dis.* 1995;6:581-586.
57. Harding SA, McKenna CJ, Flapan AD, et al. Long term clinical safety and efficacy of the NIROYAL vs NIR intracoronary stent. *Cath Cardiovasc Interv.* 2001;54:141-145.
58. Cremonesi A, Benit E, Carlier M, et al. Multicenter registry to evaluate the efficacy of the NIROYAL stent in the novo and restenotic coronary arteries. *J Invas Cardiol.* 2000; 12:225-232.
59. Danzi GB , Capuano C, Sesana M, et al. Patterns of in stent restenosis after placement of NIR gold-coated stents in unselected patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55:157-162.
60. Hoffmann R, Mintz GS, Haager PK, et al. Relation of stent design and stent surface material to subsequent in-stent intimal hyperplasia in coronary arteries determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol.* 2002;89:1360-1364.
61. Aspenberg P, Antilla A, Konttinen YT, et al. Bening response to particles of diamond and SiC: bone chamber studies of new joint replacement coating materials in rabbits. *Biomaterials.* 1996; 17:807-812.

62. Monnick SH, van Boven AJ, Peels HO, et al. Silicon-carbide coated coronary stents have low platelet and leukocyte adhesion during platelet activation. *J Investig Med.* 1999;47:304-310.
63. Heublein B, Ozbek C, Pething K. Silicon carbide coated stents: clinical experience in coronary lesions with increased thrombotic risk. *J Endovasc Surg.* 1998;5:32-41.
64. Grenadier E, Roguin A, Hertz I et al. Stenting very small coronary narrowings (<2mm) using the biocompatible phosphorylcholine-coated coronary stent . *Cathet Cardiovasc Interv.* 2002;55:303-308.
65. Souza E, Costa M, Abizaid AC, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries. *Circulation.* 2001;104:2007-2011.
66. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, et al. Coronary restneosis elimination with a sirolimus eluting stent. *Eur Heart J.* 2001;22:2125-2130.
67. Grube E, Hauptmann K, Colombo A, et al. SCORE trial interim safety results: despite efficacy, late stent trombosis with the QuaDDS-QP2 stent. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39 (suppl A): 38A. Abstract.
68. Liistro F, Colombo A. Late acute trombosis alter paclitaxel eluting stent implantation. *Herat.* 2001;86:262-264.

69. Moreno R et al. Stents recubiertos y otros dispositivos antireestenosis. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(7):842-862.
70. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993;329:221-227.
71. Serruys PW, 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;331:489-95
72. 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.
73. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, et al: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A receptor of the American Heart Association/American college of Cardiology task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Comitte on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) *Circulation* 1993;88:2987-3007.

74. Callif RM, Ohman EM, Frid DJ, et al. Restenosis: The clinical issues. En Topol EJ (Ed): Textbook of interventional Cardiology. Philadelphia, WB Saunders, 1990,pp 363-394.
75. Holmes DR, Vliestra RE, Smith HC, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PWA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53:77-81C.
76. Nobuyoshi M, Kimmura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, et al . Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:616-622.
77. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. *Circulation* 1988;77:361-371.
78. Rodríguez AE, Santaera O, Larribau M, Fernández M, Sarmiento R, Balino NP, et al. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995;91:1397-1402.
79. Rosing DR, Cannon RO, Watson RM, Bonow RO. Three year anatomic, functional and clinical follow-up after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Am Coll Cardiol* 1987;9:1-7

80. Fischman DL, Leon MB, Baim, DS et al for the 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;32;132-38.
81. George CJ, Baim DS, Brinker JA et al. One year follow up of the stent Restenosis (STRESS I) Study. *Am J Cardiol* 1998; 81:860-65.
82. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one year clinical follow-up of Benestent trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:255-61.
83. Betriu A, Masotti M , Serra A, Alonso J, Fernández-Aviles F, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcan JL, Garcia E, Calabuig J. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (5): 1498-1506.
84. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Effectiveness, costs and cost-effectiveness of a strategy of elective heparin-coated stenting compared with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease: The Benestent II Study. *Lancet* 1998;352(9129):673-681.
85. Van Hout B, van der Woude T, de Jaegere PT, et al. Cost effectiveness of stent implantation versus PTCA: The BENESTENT experience. *Semin Intervent Cardiol* 1996;1:263-268.

86. Lengrand V, Serruys PW, Emanuelsson H, et al. BENESTENT II trial : Final results of visit I: a 15 day follow-up (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1997;29 (Suppl A):170 A.
87. García E, Serruys PW, Dawkins K, et al. BENESTENT II Trial: Final results of visit II & III a month follow up abstract. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl):350.
88. Penn IM, Ricci DR, Almond DG, et al. Coronary artery stenting reduces restenosis: final results from the Trial of Angioplasty and Stents in Canada (TASC I) (abstract). *Circulation* 1995;92 (suppl I): I-279.
89. Heuser RR, Wong SC, Chuang YC, et al. The LAD subgroup in the stent Restenosis Study (STRESS): the most pronounced antirestnosis effect of stenting (abstract). *Eur Heart J* 1995;16 (suppl): 291.
90. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N. Engl J Med* 1997;336:817-822.
91. Dussailant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Small stent size and intimal hiperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J. Am Coll Cardiol* 1995;26:720-724.

92. Hoffman R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanism of in – stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-1254.
93. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kunz RE, Baim DS. Mechanism of restenosis and redilation within coronary stents: quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1166-1174.
94. Ellis SG, Muller DW. Arterial injury and the enigma of coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:175-177.
95. Beatt KJ, Serruys PW, Luijten HE et al. Restenosis after coronary angioplasty:the paradox of increase lumen diameter and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:258-266.
96. Roubin GS, Douglas JS, King SB, et al. Influence of balloon size on initial success, acute complications, and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1988;78:557-565.
97. Painter JA, Mintz 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;75:398-400.
98. Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular remodeling, and the restnosis problem. *Circulation* 1994;89:2888-2891.

99. Brott BC, Labinaz M, Culp SC, Fortin DF, Virmani R, Philips HR, et al. Vessel remodeling after angioplasty: comparative anatomic studies (abstract). *Circulation* 1994;90 (Suppl I): I-138.
100. Lambert M, Bonan R, Cote G, et al. Multiple coronary angioplasty : A model to discriminate systemic and procedural factors related to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:310-314.
101. Steel PM, Chesebro JH, Stanton AW, Holmes DR, Dewanjee MK, Badimon L, et al. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. *Cir Res* 1985;57:105-107.
102. Rozeman Y, Gilon D, Welber S, Sapoznikov D, Gotsman MS. Clinical and angiographic predictors of immediate recoil after successful coronary angioplasty and relation to late restenosis. *Am J Cardiol* 1993;72:1020-1025.
103. 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 2:219.
104. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995;91:2995-3001.

105. Carter AJ, Laird JR, Farb A, Kufs W, Wortham DC, Virmani R. Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle proliferation in a porcine proliferative restenosis model. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1398-1405.
106. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:224-230.
107. Kastrati A, Schömig A, Dietz R, Neumann FJ, Richart G. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation* 1993;87:1498-1405.
108. Fernandez Avilés F, Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Muñoz JC, Fuente I et al. Aspirin as the only antithrombotic therapy after coronary stenting guided by angiography. Hospital stay and one and six months clinical and angiographic outcome (abstract). *Eur Heart J* 1996;17 (supl): 411.
109. Marco A. Costa, MD, PhD; Daniell. Simon, MD. Molecular Basis of Restenosis and Drug Eluting stents. *Circulation* 2005;111:2257-2273.
110. Mauri L, Orav EJ, O'Malley AJ, Moses JW, Leon MB, Holmes DR Jr et al. Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005;111:321-327.

111. Castagna MT, Mintz S, Leiboff BO, Ahmed JM, Mehran R et al. The contribution of mechanical problems to in-stent restenosis: an intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J*. 2001;142: 970-974.
112. Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy *Circulation* 2000;101:2467-2471
113. Mc Ewan J. Therapeutic approaches to the control of fibrocellular intimal hyperplasia after angioplasty. *Br Heart J* 1993;70:1-3.
114. Weintraub WS, Konsinski AS, Brown CL III, King SB III. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables?. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:6-14.
115. Margolis JR, Krierger R, Glemser E: Coronary angioplasty: Increased restenosis rate in insulin dependent diabetes (abstract). *Circulation* 1984;70 (Suppl II): II-175-II-170.
116. De Groote P, Bauters C, Lablanche JM, et al. Coronary restenosis after double-vessel angioplasty in unstable angina (abstract). *Circulation* 1991;84 (Suppl II): II-364-II-360.
117. Popma JJ, Califf RM, Topol EJ. Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1991;84:1426-36.

118. Topol EJ, Califf RM, Weissman HF, Ellis SG, Tcheng JE, Worley S, et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994;343:881-886.
119. Ellis SG, Serruys PW, Popma JJ, Teirstein PS, Ricci DR, Gold HK, Effron MB. Can abciximab prevent neointimal proliferation in Palmaz Schatz stents? The final ERASER results. *Circulation* 1997;96(Suppl): I-87. Abstract.
120. Popma JJ, van den Berg EK, Dehmer GJ. Long term outcome of patients with asymptomatic restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988;62:1298-1299.
121. Bauters C, Lablance JM, Bertrand ME. Coronary Balloon Angioplasty . Methods and Results. En: Peterson KL, Nicod P (eds.) *Cardiac Catheterization. Methods, Diagnosis and Therapy*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1997,pp497-505.
122. Bauters C, McFadden EP, Lablance JM et al: Restenosis rate after multiple percutaneous transluminal coronary angioplasty procedures at the same site: A quantitative angiographic study in consecutive patients undergoing a third angioplasty procedure for a second restenosis. *Circulation* 1993;88:969-974.

123. Roxana Mehran, George Dangas MD, PHD, Andrea S Abrizad, MD; Gary S. Mintz MD; et al. Angiographic patterns of in Stent Restenosis. Classification and Implicacionsfor long term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-1878.
124. Meuwissen M, Chamuleau SAJ, Siebes M, Schotborgh CE, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation*. 2001;103:184-187.
125. Nitenberg A, Antony I. Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl 1:7-21.
126. Pijls NHJ, van Gelder B, van der Voort P, Peels K, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92:3183-3193
127. Escaned J, Flores AÇ, Cortés J, Alfonso F, Hernández R, et al. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessmente of myocardial bridging. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:226-233.

128. De Bruyne B, Hersbach G, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but “normal” coronary angiography. *Circulation* 2000;101:1931-1939.
129. M Pan, J Suárez de Lezo, S Ojeda, M. Romero, I Ureña, J. Segura, D Pavlovic, A Medina, J. Fernández-Dueñas, J. Ariza, J. Herrador, A. Delgado. Vol 14,Nº 1 Cardiovascular Risk Factors.
130. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-1688.
131. Prati F, Gil R, Di Mario C, et al. Is quantitative angiography sufficient to guide stent implantation? A comparison with three dimensional reconstruction of intracoronary ultrasound images. *G Ital Cardiol* 1997;27:328-336.
132. Bauters C, Hubert E, Prat A, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1291-1298
133. Romero M, Suárez de Lezo J, Medina A, Pan M, Delgado A, Hernández E, et al. Randomized drug-eluting stent comparison: rapamycin versus paclitaxel in coronary lesions prone to restenosis. *Circulation* 2004;110:564.

134. Fujii K, Mintz G, Kobayashi Y, Carlier S, Takebayashi H, et al. Contribution of Stent Underexpansion to Recurrence after Sirolimus-Eluting Stent Implantation for In Stent Restenosis. *Circulation* 2004;109:1085-1088.
135. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, Delgado A, Segura J, et al. Restenosis after rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions. *Circulation* 2004;110:758.
136. Romero M, Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M, Delgado A, Segura J, et al. Angiographic and ultrasonic patterns of restenosis following sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2004;25:565-566.
137. Vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002;105:583-588.
138. Balram Bhargava, Ganesan Karthikeyan, Alexandre S abizaid, Roxana Mehran, et al. New approaches to preventing restenosis. *BMJ* 2003;327:274-279.
139. Dimas AP, Grigera F, Arora RR, Simpfendorfer CC, Hollman JL, Frierson JH, et al. Repeat Coronray angioplasty as treatment for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(6):1310-1314.

140. 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.
141. Fernando Alfonso MD, José M. Augé, MD, Javier Zueco, MD, Armando Bethencourt, MD et al. Long Term Results (Three to Five Years) of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting (RIBS) Randomized Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46(5):756-760.
142. Roxana Mehran, MD, George Dangas, MD, PhD, Alexandre Abizaid, MD et al. Treatment of focal in-stent restenosis with balloon angioplasty alone versus stenting: Short and long term results. *American Heart Journal* 2001;141:610-614.
143. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, et al. Mechanism and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996;76:618-622.
144. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, et al. Mechanism of restenosis and redilatation within coronary stents: quantitative angiographic assessment. *J. Am Coll Cardiol* 1993;21:1166-1174.

145. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, Legrand V, Bassand JP, Popma JJ, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol.* 2002;90:1079-1083.
146. Iijima R, Ikari Y, Anzi H, et al. The impact of cutting balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:427-431.
147. Chevalier B, Royer T, Guyon P, et al. Treatment of in-stent restenosis: short and midterm results of a pilot randomized study between balloon and cutting balloon. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:A62.
148. Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:943-949
149. Montorsi P, Galli S, Fabbiochi F, Trabattoni D, et al. Randomized trial of conventional balloon angioplasty versus cutting balloon for in-stent restenosis. Acute and 24 hour angiographic and intravascular ultrasound changes and long-term follow-up. *Ital Heart J.* 2004;5:271-279.
150. Mizobe M, Oohata K, Osada T. The efficacy of cutting balloon for in-stent restenosis compared with conventional balloon angioplasty. *Circulation.* 1999;100:I308.

151. Moreno R, García E, Soriano J, Acosta J, Abeytua M. Long term outcome of patients with proximal left anterior descending coronary artery in-stent restenosis treated with rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;52:435-442.
152. Sharma SK, Kini A, Mehran R et al. Randomized trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J.* 2004;147:16-22.
153. Vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, et al. Rotational Atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002;105:583-588.
154. Palacios et al. *Am Journal of Cardiology* 1999;82:1345-1351
155. Stone GW, De Marchena E, Dageforde D, Foschi A, Muhlestein JB, et al. Prospective, randomized, multicenter comparison of laser-facilitated balloon angioplasty versus stand-alone balloon angioplasty in patients with obstructive coronary artery disease. The Laser Angioplasty versus Angioplasty (LAVA) Trial Investigators. *J AM Coll Cardiol.* 1997;30:1714-1721.
156. Koster R, Hamm CW, Seabra-Gomes R, Macaya C, et al. Laser angioplasty of restenosed coronary stents: results of a multicenter surveillance

- trial. The Laser Angioplasty of Restenosed Stents (LARS) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:25-32.
157. Kovalic JJ, Pérez CA. Radiation therapy following keloidectomy: a 20 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:77-80.
158. Walter WL. Another look at pterygium surgery with postoperative beta radiation. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1994;10:247-252.
159. Waksman R. *Vascular brachytherapy*. 2nd ed. New York: Futura Publishing Company:1999.
160. Scott NA, Ross C, Dunn B, et al. Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;93:2178-2187.
161. Terstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-1703.
162. Terstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Three year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation. Results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-365.

163. Leon MB, Moses JW, Lansky AJ, et al. Catheter-based gamma radiation to inhibit in-stent restenosis. *N Engl Med* 2001;344:250-256.
164. Waksman R, Bhargava B, White LR, et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:1895-1898.
165. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, et al. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: The INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:551-557.
166. Bal ET, Plokker T, van der Berg EMJ, Ernst SMPG, Mast EG, Gin RMTJ, Ascoop CAPL. Predictability and prognosis of PTCA induced coronary aneurysms. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;22:85-88.
167. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF. Long term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-732.
168. Sabaté M, Serruys PW, van der Giessen WJ, et al. Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and betaradiation therapy: a three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999;100:1182-1188.

169. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-1688.
170. Costa M, Sabaté M, van der Giessen WJ, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999;100:789-792.
171. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Cardiol* 2000;36:65-68.
172. 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): I-770.
173. Sabaté M, van der Giessen WJ, et al. Late thrombotic occlusion of a malapposed stent 10 months after intracoronary brachytherapy. *Int J Cardiovasc Interv* 1999;2:55-59.
174. Kozuma K, Costa MA, Sabaté M, et al. Late stent malposition occurring after intracoronary beta-irradiation detected by intravascular ultrasound *J Invas Cardiol* 1999 ;11 :651-655.

175. Kay IP, Sabaté M, van Langerhove G. The outcome from balloon-induced coronary artery dissection after intracoronary β -radiation. *Heart* 2000;83:332-337.
176. Waksman R, Ajani AE, White L, et al. Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary gamma-radiation in patients with in-stent restenosis. Washinton Radiation for In-Stent Restenosis Trial Plus 6 months of Clopidogrel (WRIST-PLUS). *Circulation* 2001;103:2332-2335.
177. Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, et al. Short and intermediate-term results of P^{32} radioactive β emiting stent impla ntation in patients with coronary artery disease. The Milan dose-response study. *Circulation* 2000;101:18-26
178. Sewartz RS, Huber KC, Murphy JG et al. Restenosis and proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J AM Coll Cardiol* 1992;19:267-274.
179. Weinberger J, Amols H, Ennis RD, et al. Intracoronary irradiation: dose response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:267-274.
180. Sabaté M, Costa MA, Kozuma K et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronray radiation therapy. *Circulation* 2000;101:2467-2471.

181. Patterson R. The treatment of malignant disease by radiotherapy. London, UK: Edward Arnold (Publishers) Ltd;1963.
182. Serruys PW, Kay IP. I like the candy, I hate the wrapper. The P³² radioactive stent. *Circulation* 2000;101:3-7.
183. Albiero R, Nishida T, Wardeh AJ, et al. Square shouldered balloons. The final option to prevent edge restenosis after radioactive stent implantation. *Circulation* 2001;37:1A-648A.
184. Wardeh AJ, Knook AHM, Regar E, et al. Square shouldered balloons. The final option to prevent edge restenosis after radioactive stent implantation. *Circulation* 2001;37:1A-648A.
185. Morice MC, Serruys PW, Souza JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-1780.
186. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, et al. Sirolimus eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323
187. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian Study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of

- patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS).
J Am Coll Cardiol. 2004;43:1110-1115.
188. Ardissimo D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, et al. Sirolimus eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. JAMA. 2004;292:2727-34
189. Jimenez -Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, et al. The diabetes and sirolimus-eluting stent diabetes trial: one year clinical results. J Am Coll Cardiol 2005;45:A70.
190. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GC, Heller, et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. Circulation 2001;103:2289-2295.
191. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, Di Mario C, et al. High dose 7-hexanylaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one year results from the SCORE randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1368-1372.
192. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation 2003;108:788-794

193. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow and moderate release polymer based paclitaxel eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-794.
194. Shiran a, mINTz GS, Waksman R, et al. Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998;98:200-3
195. Fernando Alfonso, MD; María J Pérez-Vizcayno, MD; Manuel Gómez-Recio, MD et al. Implications of the watermelon seeding phenomenon during coronary interventions for in stent restenosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2005;66:521-527.
196. Alfonso Medina, Enrique Hernández, José Suárez de Lezo, Ricardo Huertas, Miguel Romero, Manuel Pan, José Segura, A García, Dj Pavlovic, J Viana. The importance of Balloon Stability and Fractional Flow Reserve for the Optimal Management of In-Stent Restenosis. *Circulation* 2001; 24(17):3507.
197. Fernando Alfonso,MD; María-José Pérez-Vizcayno,MD, Rosana Hernández,MD; Armando Bethencourt, MD, Vicens Martí, MD, Jose R. López-Minguez, MD et al. A Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Stent With Balloon Angioplasty in Patients with In-Stent Restenosis (RIBS-II). *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 47, No. 11, 2006.

198. Albiero R, Nishida T, Karvouni E, et al. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50(4):452-9.
199. Reimers B, Moussa I, Akiyama T, et al. Long- term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis . *J aM Coll Cardiol* 1997; 30:186-92.
200. Degertekin M, Serruys PW, foley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J, et al. Persistnt inhibition of neoinitmal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002;106:1610-3.
201. Morice MC, Serruys PW, Souza JE, Fajadet J, Ban Hayaschi E, et al. A randomized comparison of sirolimus eluting stent with a standar stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
202. Alfonso Medina, MD, José Suárez de Lezo, MD, Manuel Pan, MD, Antonio Delgado, MD, José Segura, MD; Djordje Pavlovic,MD, Francisco Melián, MD, Miguel Romero, MD, Federico Segura, MD, Enrique Hernández,MD et al. Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of In-Stent Restenosis. Immediate and late Results. *Texas Heart Institute Journal*, 2005; 32:11-5.

203. J Eduardo Sousa, MD, Ph D; Marco A. Costa, MD, PhD; Alexandre Abizaid, MD, PhD; Amanda G.M.R. Sousa, MD, PhD, et al. Sirolimus-Eluting stent for the Treatment of In-Stent Restnosis. A Quantitative Coronary Angiography and Threee-Dimensional Intravascular Ultrasound Study.
204. Adnan Kastrati, MD; Julinda Mehilli,MD; Nicolas von Beckerath, MD; Alban Dibra, MD et al. Sirolimus-Eluting stent or Paclitaxel.Eluting Stent vs Balloon Angiopalsty for Prevention of Recurrences in Patients with coronary In-Stent- Restenosis.JAMA, January 12, 2005. Vol 293,No 2.(ISAR-DESIRE)
205. Fernando Alfonso, MD; María José Pérez-Vizcayno, MD; Rosana Hernandez, MD; Armando Bethencourt, MD; Vicens Martí, MD; Jose R. Lopez-Mínguez, MD; et al. A Randomized Comparison of Sirolimus- Eluting Stent With Balloon Angioplasty in Patients with In-Stent Restenosis. Journal of the American College of Cardiology. Vol 47, N° 11, 2006. (RIBS II)
206. Franz-Josef Neumann, MD; Walter Desmet, MD; Eberjard Grube,MD et al. Effectiveness and Safety of Sirolimus-Eluting stents in the Treatment of Restenosis After Coronary Stent Placement. Circulation 2005;111:2107-2111.(TROPICAL).