

Implicaciones de la expansión tardía de los *stents* autoexpandibles sobre la respuesta neointimal: estudio seriado con ecografía intravascular

Marcelo Sanmartín, Javier Goicolea, Fernando Alfonso, Javier Escaned, Álex Flores, Antonio Fernández-Ortiz, Camino Bañuelos, Rosa Ana Hernández-Antolín y Carlos Macaya

Servicio de Cardiología Intervencionista. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Introducción y objetivos. La presión continua ejercida por los *stents* autoexpandibles contra la pared arterial podría tener implicaciones sobre la reestenosis. El objetivo principal de este estudio es evaluar las consecuencias de la autoexpansión del Wallstent en arterias coronarias.

Métodos. Se evaluaron 11 pacientes con Wallstents implantados en arterias coronarias nativas en los que se realizó una ecografía intravascular en situación basal, tras la liberación del *stent*, tras inflados con balón a altas presiones y a los 6 meses. Los segmentos tratados fueron divididos en secciones a intervalos de 2 mm, que fueron analizados de forma independiente y emparejadas mediante marcadores anatómicos. Las variables de estudio fueron sometidas a un análisis de regresión múltiple.

Resultados. La expansión tardía ocurrió en el 93% de las secciones estudiadas (incremento medio en el área del *stent* de $2,0 \pm 1,9$ mm²) y tenía una relación positiva con la sobredimensión del *stent* ($r = 0,45$; $p < 0,0001$). La expansión tardía era un determinante positivo independiente de crecimiento neointimal ($r = 0,63$; $p < 0,0001$), aunque exhibía una correlación negativa con la pérdida luminal tardía ($r = -0,33$; $p < 0,0001$). No se encontró correlación significativa entre la optimización de la angioplastia con inflados a alta presión y la pérdida luminal tardía.

Conclusiones. La expansión tardía es común tras la implantación de Wallstents y está fundamentalmente relacionada a la sobredimensión del *stent*. Dicho fenómeno parece inducir mayor proliferación neointimal pero, al producir también un incremento tardío en el área total del vaso, el efecto neto sobre la luz parece beneficioso.

Palabras clave: Stents. Reestenosis. Angioplastia coronaria.

Implications of Late Expansion of Self-Expanding Stents on Neointimal Response: a Serial Study with Intravascular Ultrasound

Introduction and objectives. A unique property of self-expanding stents is the continuous force exerted against the vessel wall, which may induce additional arterial damage with implications on restenosis. The main purpose of this study is to evaluate the consequences of late self-expansion of coronary Wallstents.

Methods. Eleven patients with Wallstents implanted in native coronary arteries, in whom baseline, post-stenting, after high pressure balloon inflation and at 6-month follow-up intravascular ultrasound were performed. The stented segments were divided in 2-mm cross-sections, that were analyzed independently and carefully matched at each situation using anatomic landmarks. Multiple regression analysis was performed.

Results. Late expansion was present in 93% of the studied sections (mean increase in stent area of 2.0 ± 1.9 mm²) and was clearly related to stent oversizing ($r = 0.45$; $p < 0,0001$). Although late expansion was a significant positive predictor of neointimal growth ($r = 0.63$; $p < 0.0001$), it showed a negative correlation with late luminal loss ($r = -0.33$; $p < 0.0001$). No significant correlation was found between optimization of angiographic results with high pressure inflations and late luminal loss.

Conclusions. Late expansion is a common phenomenon after Wallstent implantation and is mainly determined by stent oversizing. Despite the fact that this phenomenon is associated with greater neointimal proliferation, it seems to have a net beneficial effect on late luminal loss.

Key words: Stents. Restenosis. Coronary angioplasty.

Correspondencia: Dr. M. Sanmartín.
Unidad de Cardiología Intervencionista.
Hospital Meixoeiro, apto. oficial s/n. Vigo. 36200 Pontevedra.
Correo electrónico: msanmartin@teleline.es

Recibido el 28 de febrero de 2001.
Aceptado para su publicación el 19 de junio de 2001.

INTRODUCCIÓN

Los *stents* se han convertido en una herramienta de uso casi rutinario en el intervencionismo coronario percutáneo actual tras la demostración de menores tasas de reestenosis en varios subgrupos angiográficos¹⁻⁷.

ABREVIATURAS

EIV: ecografía intravascular.
 ET: expansión tardía.
 LEE: lámina elástica externa.
 AL: área luminal.
 AS: área del *stent*.
 GLPB: ganancia luminal posbalón.
 IS: índice de sobredimensión.

La información obtenida con ecografía intravascular (EIV) ha permitido la utilización de nuevas pautas antitrombóticas más sencillas y una mayor comprensión de los mecanismos de reducción de la luz después de la angioplastia⁸⁻¹². Sin embargo, estas observaciones se han realizado en su mayoría en un tipo específico de *stent* (Palmaz-Schatz) y pueden no ser aplicables a otros diseños de *stents*^{13,14}, especialmente a los autoexpandibles, como el Wallstent.

El Wallstent fue diseñado en la década de los ochenta como un dispositivo complementario al balón, sobre todo para el tratamiento de la amenaza de cierre del vaso¹⁵⁻²⁰. La expansión continua es una propiedad única de este tipo de *stent*, que podría tener implicaciones sobre los resultados tardíos ya que representa una interacción constante con la pared arterial, más allá de la simple presencia de una malla metálica extraña. Los estudios con angiografía cuantitativa han demostrado un cierto grado de expansión tardía (ET) y se ha sugerido que ésta podría aumentar la proliferación neointimal²¹. No obstante, los determinantes de la ET y sus implicaciones finales no se han evaluado de forma apropiada. El objetivo de este estudio es analizar los mecanismos de respuesta neointimal y pérdida luminal tras la implantación de Wallstents en las arterias coronarias utilizando la información obtenida con la EIV.

PACIENTES Y MÉTODO**Pacientes**

El grupo de estudio está formado por 11 pacientes consecutivos con al menos un Wallstent (Schneider, Bülach, Suiza) implantado en una arteria coronaria nativa y con un estudio de la EIV de calidad adecuada realizado en cada una de las siguientes situaciones: *a*) previo a la implantación del *stent*; *b*) inmediatamente después de la liberación del *stent*; *c*) tras la optimización del resultado con inflados de balón a alta presión, y *d*) a los 6 meses de la angioplastia. Se obtuvo consentimiento informado para la realización de los procedimientos en todos los casos.

Implantación de los stents

La angioplastia se realizó por vía femoral en todos los casos, mediante introductores de 8 Fr y catéteres guía de 8 Fr. Todos los pacientes recibieron aspirina y 10.000 unidades de heparina antes del procedimiento. En todos los casos se predilató la estenosis de forma no agresiva, con balones de diámetros nominales de 0,5 a 1 mm menores que el diámetro de referencia angiográfico, para permitir la introducción del *stent* en el segmento lesionado. Después de la predilatación y tras nitroglicerina intracoronaria se realizaba el primer estudio con EIV, utilizando catéteres de 30 MHz (Ultra-Cross 3,2 Fr, Scimed, Maple Grove, MN, EE.UU.). Los Wallstents colocados fueron elegidos de acuerdo con la valoración angiográfica de los diámetros de referencia distal y proximal y de la longitud de la lesión, de forma que tuvieran un diámetro nominal de al menos 1,0 mm por encima del diámetro de referencia máximo. Posteriormente se realizaban dilataciones con balón para lograr la correcta expansión del *stent*, basándose en criterios angiográficos y de EIV según el ensayo MUSIC, previamente publicado²². Antes de la retirada de la guía se realizaba una valoración ecográfica final.

Después de la angioplastia los pacientes fueron tratados con una combinación de aspirina y ticlopidina. A los 6 meses se realizó una nueva angiografía coronaria y estudio con EIV.

Estudios con EIV

En todos los casos se realizó EIV antes y después de la liberación del *stent*, después de la optimización con balón y a los 6 meses de seguimiento. Los catéteres de la EIV se introdujeron después de la inyección intracoronaria de nitroglicerina (200 µg en bolus). Se realizó la adquisición de las imágenes en cintas VHS estándar, durante una retirada automática continua a 0,5 mm/s. Las imágenes de la EIV fueron divididas en secciones con intervalos de 2 mm para comparaciones emparejadas entre los distintos estudios. Las secciones eran digitalizadas y procesadas en un sistema informático especialmente diseñado para este fin y descrito en estudios previos²³. De forma resumida, las grabaciones de vídeo eran reproducidas en la pantalla de un ordenador personal y tras seleccionar las secciones, éstas eran archivadas como ficheros individuales. Esta metodología permitía la revisión de las varias secciones de forma simultánea y el análisis morfométrico mediante un *software* apropiado (NIH Image, v. 1.61, National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.). En este estudio se utilizaron marcadores anatómicos para emparejar las varias imágenes tomadas en diferentes situaciones temporales, antes y después de la implantación del *stent*. Dado que se suponía un grado considerable de acortamiento longitu-

TABLA 1. Datos clínicos, angiográficos y de ecografía intravascular

Edad (años)	55,6 ± 10,9
Mujeres	1 (9%)
IM previo	1 (9%)
Angina inestable	10 (91%)
Factores de riesgo	
Hipertensión	4 (36%)
Diabetes	3 (27%)
Dislipemia	8 (73%)
Tabaquismo	6 (55%)
Variables angiográficas	
Vaso tratado	
DA	5 (46%)
CD	4 (36%)
CX	2 (18%)
Estenosis (%)	84,5 ± 9,3
Diámetro de referencia (mm)	3,6 ± 0,4
DLM preprocedimiento (mm)	0,5 ± 0,2
DLM posprocedimiento (mm)	3,2 ± 0,2
Variables de EIV*	
LEE (mm ²)	13,1 ± 4,0
AL (mm ²)	5,3 ± 2,8
Área de placa (mm ²)	7,8 ± 3,7
Arco de calcio	30,7° ± 66,2
Arco libre de enfermedad	36,4° ± 5,7
Score	5,7 ± 2,5
Índice de sobredimensión	1,40 ± 0,58

*Los cálculos de EIV están detallados en el texto.

IM: infarto de miocardio; DA: descendente anterior; CD: coronaria derecha; CX: circunfleja; DLM: diámetro luminal mínimo; EIV: ecografía intravascular; LEE: lámina elástica externa; AL: área luminal.

dinal del *stent* tras las dilataciones con balón y con el paso del tiempo, no se han utilizado los márgenes del *stent* como marcadores. En esta línea, se tomó el intervalo de tiempo entre el borde distal del *stent* en su situación más larga (la primera EIV obtenida tras su liberación) y el ostium de la coronaria u otro marcador fijo como la salida de una rama lateral. Este intervalo de tiempo era utilizado para localizar el mismo punto en otros registros de la EIV. Como medida adicional para asegurar la precisión se tomaban 2-3 secciones con marcadores característicos, como presencia de ramas laterales o calcificación profunda, y se visualizaban de forma simultánea en la pantalla del ordenador para la realización de los ajustes que se hicieran necesarios en el emparejamiento. El manejo de las imágenes y todas las mediciones ecográficas fueron realizadas por un único investigador (MS).

Variables de EIV

El número total de secciones analizadas fue de 166. En cada situación se midió el área de lámina elástica externa (LEE), el área luminal (AL) y el área de *stent* (AS). El arco de calcio y el arco «libre de enfermedad» fueron tomados la EIV basal. El área de placa se

refiere al área de placa + media y se calculó por «LEE-AL», la pérdida tardía se calculó por «AL posprocedimiento-AL a los 6 meses», la ET se calculó por «AS a los 6 meses-AS posprocedimiento». En todos los casos se siguió una estrategia de dilatación agresiva con balón de acuerdo con criterios ecográficos predefinidos²². Para evaluar los efectos de esta estrategia se midió el cambio en el AS entre el estudio tras la liberación del *stent* y la EIV final del procedimiento. Esta diferencia entre el AS secundaria a los inflados se denominó ganancia luminal posbalón (GLPB).

Para valorar los efectos de la presión radial ejercida por la autoexpansión del *stent* se utilizó un índice específicamente elaborado (índice de sobredimensión o IS) y calculado según la LEE obtenida en cada sección de la EIV basal y el área nominal del *stent* según la información del fabricante (IS = área nominal/LEE basal).

Otras variables medidas tienen relación con características de la placa, como el área de placa, la presencia o no de calcificación y un *score* de puntos de acuerdo con una escala diseñada por nuestro grupo. Este *score* se encuentra determinado por la suma aritmética de los puntos que se asignan a cada uno de los 4 cuadrantes: 0 = ausencia de placa en > 50% del cuadrante; 1 = placa «blanda», en la que la densidad ecográfica es menor que la de la adventicia; 2 = placa «dura» o «fibrosa», con densidad similar o mayor a la de la adventicia, y 3 = placa calcificada.

Análisis estadístico

El estudio de correlación entre las variables ecográficas obtenidas se hizo tomando los cortes ecográficos como secciones independientes. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Se utilizó regresión lineal para el análisis de la asociación entre variables. Las correlaciones con valores de $p < 0,15$ en el modelo univariado fueron introducidas en el modelo de regresión múltiple. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 8.0.

RESULTADOS

Datos de los pacientes y del procedimiento

Los datos basales de los 11 pacientes están resumidos en la tabla 1. En todos los casos se trataron lesiones *de novo* y ningún paciente había sido sometido previamente a un procedimiento de revascularización. Los datos angiográficos y de EIV también están reflejados en la tabla 1. El IS era de $1,40 \pm 0,58$. Tres pacientes requirieron una nueva angioplastia durante el procedimiento a los 6 meses debido a reestenosis

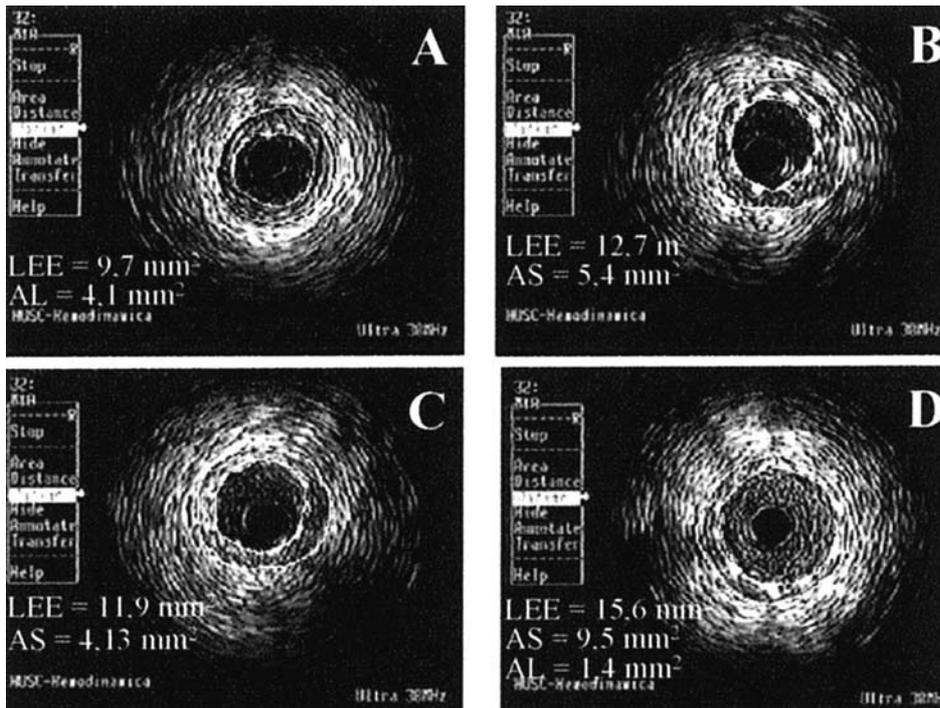


Fig. 1. Imágenes seriadas de EIV en las que se aprecia un importante incremento en el área del stent de la implantación (B), a la situación después de inflados a alta presión (C) y después de 6 meses de seguimiento (D). A: sección correspondiente en el estudio basal. D: se puede observar, además, la marcada proliferación neointimal ocurrida en este caso.

LEE: lámina elástica externa; AS: área del stent; AL: área luminal.

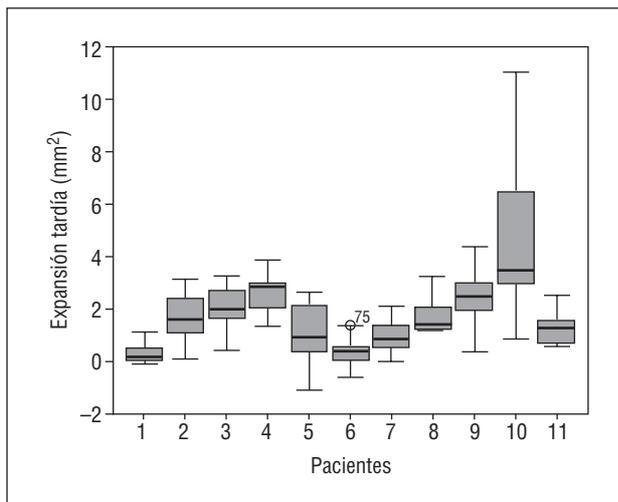


Fig. 2. Grado de expansión tardía en los 11 pacientes estudiados. La línea gruesa representa la media. Los valores contenidos en las «cajas» representan el rango intercuartílico.

sintomática o con isquemia silente inducida por esfuerzo.

Expansión tardía y acortamiento del stent

En el seguimiento, el 93% de las secciones analizadas presentaban ET (fig. 1). El AS obtenida de la EIV postangioplastia y de la EIV del seguimiento pasó, respectivamente, de $7,1 \pm 1,2 \text{ mm}^2$ a $9,1 \pm 2,1 \text{ mm}^2$ ($p < 0,001$). En todos los casos se produjo un cierto

TABLA 2. Correlaciones univariadas entre las variables ecográficas y expansión tardía

	Valor de r	Coefficiente beta	IC del 95%	p
Arco de calcio	0,4	-0,04°	-0,09/0,01	0,10
Arco libre de enfermedad	0,2	-0,005°	-0,012/0,002	0,19
Índice de sobredimensión	0,45	1,49	0,98/2,01	< 0,0001
LEE (mm ²)	0,26	-0,14	-0,23/-0,05	0,003
Tercio proximal*	0,25	1,06	0,35/1,78	0,004
Área de placa (mm ²)	0,16	0,019	-0,002/0,039	0,07
Score	0,02	-0,02	-0,16/0,13	0,82
GLPB	0,34	0,46	0,24/0,69	< 0,0001

*El tercio distal representa la variable de referencia («medio» se expresa como 1 = medio; 0 = resto y «proximal» como 1 = proximal; 0 = resto). IC: intervalo de confianza; LEE: lámina elástica externa; GLPB: ganancia luminal posbalón.

grado de ET, aunque se pudo observar una considerable variabilidad entre los segmentos coronarios tratados y las secciones analizadas (fig. 2). Esta expansión progresiva del stent se asoció a una reducción significativa de la longitud del stent de $29,3 \pm 8,7 \text{ mm}^2$ a $27,2 \pm 8,3 \text{ mm}^2$ ($p < 0,001$). El aumento en el AS fue significativamente mayor en el tercio proximal del stent, con una reducción progresiva en los tercios medio y distal ($2,7 \pm 2,9 \text{ mm}^2$; $2,0 \pm 1,3 \text{ mm}^2$; $1,4 \pm 1,0 \text{ mm}^2$; $p < 0,01$). Las correlaciones univariadas entre las variables de la EIV y la ET se reflejan en la tabla 2. Como dato llamativo, la ET exhibía una correlación positiva con la sobredimensión del stent, medida por el

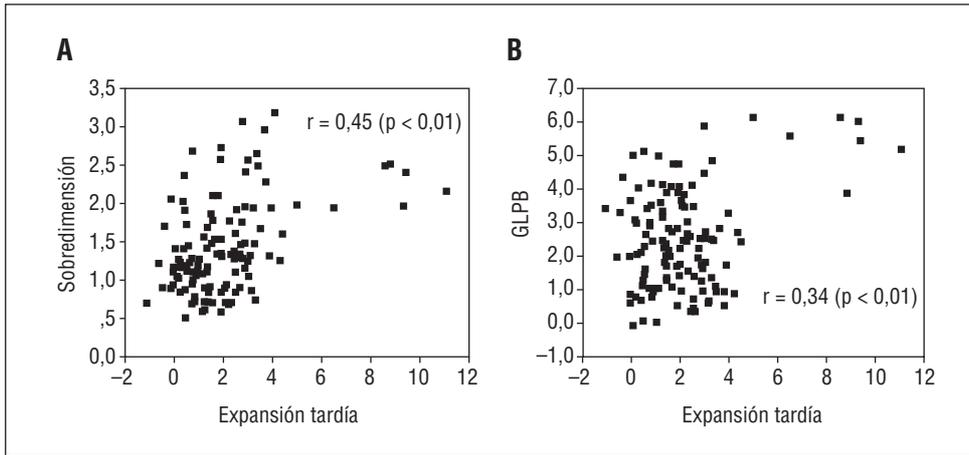


TABLA 3. Predictores de expansión tardía según el análisis de regresión múltiple (R = 0,684; R2 = 0,467)

	Coefficiente beta (ajustado)	IC del 95%	p
Índice de sobredimensión	1,84	1,33-2,33	< 0,0001
GLPB (mm ²)	0,48	0,28-0,68	< 0,0001
Tercio proximal*	1,59	0,91-2,28	< 0,001

*El tercio distal representa la variable de referencia («medio» se expresa como 1 = medio; 0 = resto y «proximal» como 1 = proximal; 0 = resto).
IC: intervalo de confianza; GLPB: ganancia luminal posbalón.

TABLA 4. Correlaciones univariadas entre las variables ecográficas y el área de neointima

	Valor de r	Coefficiente beta	IC del 95%	p
Arco de calcio	-0,28	-0,009°	-0,014/-0,003	0,001
Expansión tardía (mm ²)	0,63	0,70	0,55/0,85	< 0,0001
Índice de sobredimensión	0,65	2,38	1,89/2,87	< 0,0001
Área de placa (mm ²)	-0,26	-0,16	-0,26/-0,06	0,001
Score	-0,19	-0,18	-0,34/-0,02	0,03
GLPB (mm ²)	0,25	0,38	0,13/0,64	0,003

IC: intervalo de confianza; GLPB: ganancia luminal posbalón.

IS ($r = 0,45$; $p < 0,0001$) (fig. 3A) y con la ganancia inmediata en el AS con los inflados para optimización del resultado, reflejada como GLPB ($r = 0,34$; $p < 0,0001$) (fig. 3B). Tanto el IS como la GLPB fueron identificadas en el modelo multivariado como predictores positivos independientes de ET, así como la situación en tercio proximal (valores de beta ajustados en la tabla 3).

Determinantes de crecimiento neointimal

De forma general, el área luminal medida por la EIV disminuyó de $7,22 \pm 1,32$ mm² tras la implanta-

TABLA 5. Predictores de hiperplasia neointimal según el análisis de regresión múltiple (R = 0,778; R2 = 0,605)

	Coefficiente beta (ajustado)	IC del 95%	p
Índice de sobredimensión	1,94	1,33/2,56	< 0,0001
Expansión tardía (mm ²)	0,35	0,19/0,51	< 0,0001
GLPB (mm ²)	0,34	0,14/0,55	< 0,01

IC: intervalo de confianza; GLPB: ganancia luminal posbalón.

ción del stent a $4,86 \pm 2,01$ mm² a los 6 meses. Las variables asociadas al área de neointima en el análisis univariado fueron incluidas en el modelo de regresión múltiple y se reflejan en la tabla 4. Tanto la ET como el IS tenían una correlación positiva significativa con el área de neointima (respectivamente, $r = 0,63$; $p < 0,0001$ y $r = 0,65$; $p < 0,0001$) En la figura 4 se exponen los gráficos de regresión lineal. En el análisis multivariado, la ET, IS y GLPB fueron identificados como predictores independientes de crecimiento neointimal (tabla 5).

Efectos de la ET y otras variables en la pérdida luminal tardía

De todas las variables estudiadas, solamente el IS ($r = 0,27$; $p < 0,001$), la ET ($r = -0,33$; $p < 0,0001$) y la situación en tercio proximal ($r = -0,22$; $p = 0,012$) demostraron una correlación significativa con la pérdida luminal tardía. En la figura 5 se puede observar un gráfico de regresión lineal entre la ET y la pérdida luminal en el seguimiento. En el análisis multivariado, la pérdida luminal tardía estaba asociada de forma independiente y positiva con el IS (coeficiente beta ajustado = 1,73; IC del 95% 1,21-2,24; $p < 0,001$). A pesar de la asociación positiva entre la ET y el crecimiento neointimal, el efecto final sobre la pérdida luminal tardía era negativo (coeficiente beta ajustado = -0,54; IC

Fig. 4. Gráficos de regresión lineal en los que se observa la correlación entre el área de neointima y la expansión tardía (A) y el área de neointima y la sobredimensión del *stent* (B). GLPB: ganancia luminal posbalón.

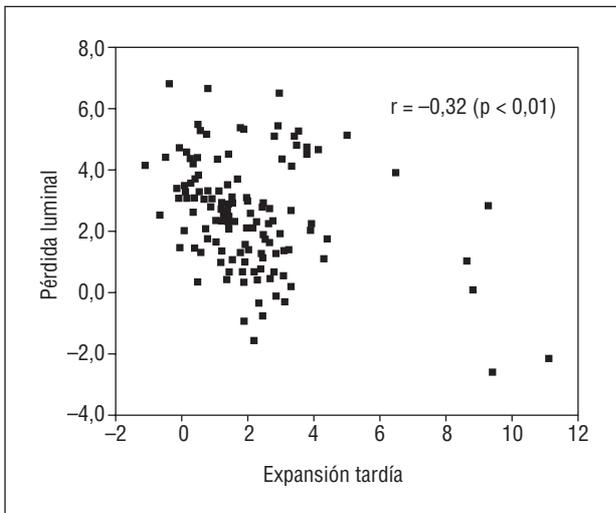
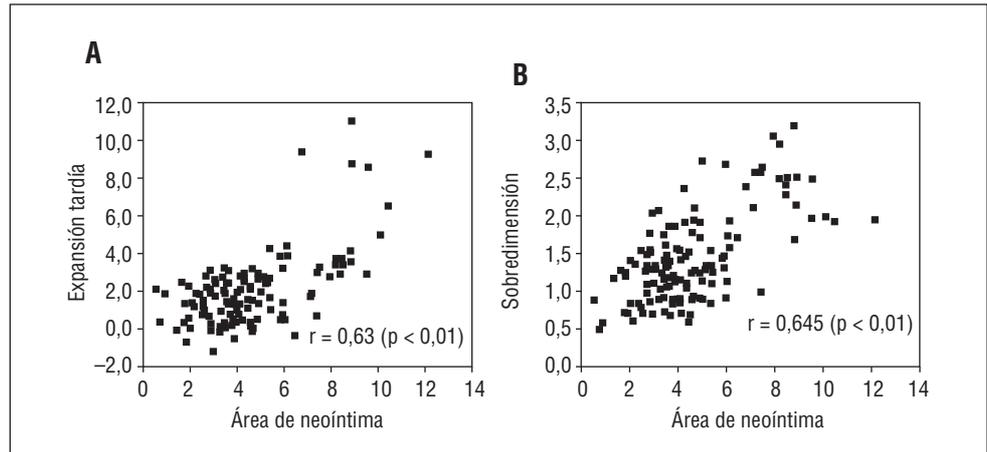


Fig. 5. Gráfico de regresión lineal en el que se aprecia la correlación negativa entre la expansión tardía y la pérdida luminal tardía.

del 95% $-0,70$ a $-0,39$; $p < 0,01$). Aunque la GLPB también presentaba correlación positiva con el área de neointima, no había asociación significativa entre esta variable y la pérdida luminal ($r = 0,01$; $p = 0,8$).

DISCUSIÓN

Este estudio confirma la presencia de ET del Wallstent a lo largo de las semanas o meses después de la implantación de este dispositivo en las arterias coronarias. Esta ET parece fundamentalmente relacionada con la elección del tamaño del *stent*, más que con las características del propio vaso o la placa aterosclerótica. Como dato más relevante se encontró una correlación positiva entre el grado de la ET y la proliferación neointimal, aunque el aumento en las dimensiones totales del vaso puede compensar la pérdida de la luz en la mayor parte de los casos, de forma que el efecto final neto es en general favorable.

La información aportada por estudios que incluyen la EIV⁸ y el establecimiento de pautas antitrombóticas más eficaces^{22,24,25} han contribuido de forma marcada a la reducción de las complicaciones derivadas de la angioplastia con *stent* y a la mayor comprensión de los mecanismos de expansión del mismo²⁶. Estos hallazgos, conjuntamente con la demostración de mayor reestenosis cuanto menor es el área luminal posprocedimiento¹⁰⁻¹², formaron la base para la optimización de los resultados con inflados a alta presión. No obstante, los estudios experimentales en el modelo porcino demuestran que el grado de traumatismo inducido durante la implantación del *stent* tiene una buena correlación con el grado de respuesta neointimal²⁷. La investigación en el terreno clínico confirma esta evidencia. Hoffman et al²⁸, utilizando imágenes seriadas de la EIV, demostraron que el grosor neointimal a los 6 meses es significativamente mayor cuando se utilizan balones sobredimensionados y mayores presiones de inflado (relación balón/arteria $\geq 1,1$) tras la colocación de *stents* de Palmaz-Schatz. Otra posible fuente de hiperplasia neointimal puede tener relación con las irregularidades en la superficie luminal inducidas por la malla del *stent* o por la presencia de una prótesis metálica permanente con respuesta inflamatoria crónica y reclutamiento continuo de monocitos^{13,27-29}. Además, la incidencia de reestenosis puede variar según el modelo de *stent*¹⁴. En el caso particular de los *stents* autoexpandibles, como el Wallstent, la fuerza radial continua ejercida contra la pared arterial por el dispositivo puede ser un mecanismo distinto de daño arterial crónico y, por tanto, ocasionar hiperplasia neointimal. Sin embargo, en el modelo porcino de angioplastia coronaria solamente se encontró una respuesta neointimal débil cuando se aumentaba el grado de estimulación de la pared arterial con *stents* autoexpandibles sobredimensionados, poniendo en duda esta hipótesis³⁰. De todos modos, es difícil extrapolar los hallazgos obtenidos en las arterias porcinas sanas al contexto clínico, en el que los vasos coronarios, enfer-

mos y menos distensibles por la presencia de placas ateroscleróticas duras pueden presentar otro tipo de reacción. Mediante angiografía cuantitativa, von Birgele et al²¹ observaron una ET significativa con el Wallstent en una serie de 15 pacientes con una importante sobredimensión del dispositivo (relación *stent*/arteria de $1,6 \pm 0,5$ mm). La ET ocurrió a pesar de inflados a alta presión y se correlacionaba positivamente con el volumen de la neointima medido por la EIV a los 6 meses. Roguin et al³¹ también encontraron una ET significativa a los 7-9 meses de seguimiento con angiografía en una serie de pacientes tratados con *stents* autoexpandibles de nitinol (Radius). Además, el aumento en el diámetro del *stent* se correlacionaba de forma inversa con la pérdida luminal tardía³¹. Más recientemente, en otros dos estudios con la EIV seriada se encontró una correlación positiva entre la ET y el crecimiento neointimal, tanto en el caso del Wallstent³² como para el *stent* Radius³³. En el presente estudio se utilizó la EIV disponible antes y después de la implantación del *stent* y a los 6 meses de seguimiento para intentar ampliar estos hallazgos, identificando los principales determinantes de la ET y estableciendo sus implicaciones a largo plazo.

Determinantes de expansión tardía

La ET fue más importante en los segmentos más proximales, un efecto que probablemente tiene relación con el mayor tamaño del vaso en esta localización. Al contrario de lo que se pudiera suponer, no se encontró relación entre las características propias de la placa o el vaso y la ET. No obstante, dado el reducido número de pacientes estudiados y el hecho de que se evitaran los vasos densamente calcificados, la interpretación de estos hallazgos debe hacerse con reservas.

Como se esperaba, el grado de sobredimensión del *stent* fue el principal marcador de ET. Para la evaluación del grado de sobredimensión se optó por la creación de un índice que se obtenía dividiendo el área del *stent*, extrapolada a partir del diámetro nominal, y el área del vaso obtenido por la EIV. Creemos que este índice ofrece una información más exacta de la interacción *stent*/arteria que la obtenida con el cálculo de los diámetros del *stent* y del vaso de referencia por angiografía cuantitativa, como se había realizado en estudios previos.

La expansión continua del *stent* ocurrió a pesar de un aumento adicional de la luz con inflados a alta presión. De hecho, esta ganancia luminal obtenida con el balón se correlacionaba positivamente con la ET. Este hallazgo puede estar relacionado con factores específicos de la placa aterosclerótica, ya que la mayor respuesta del vaso al inflado de balón podría reflejar el comportamiento de placas más «blandas» que, por tanto, tendrían una mejor respuesta al estiramiento continuo inducido por el Wallstent. Este dato es contrario al

obtenido en otro estudio, en el que el diámetro del balón utilizado para la optimización del área del *stent* tenía una relación negativa con el grado de autoexpansión²¹. Sin embargo, en contraste con la metodología del presente estudio, el efecto inmediato de los inflados sobre el área del *stent* no se había medido.

Expansión tardía, respuesta neointimal y pérdida luminal en el seguimiento

El principal hallazgo presentado es la relación clara entre la ET y el mayor grado de proliferación neointimal. Estos datos confirman las observaciones previas y sugieren que la presión continua que este modelo de *stents* ejerce sobre la pared arterial constituye un mecanismo distinto de lesión vascular.

El período de tiempo en que el daño mecánico se produce no es conocido. Tampoco se puede asegurar que el estímulo a la proliferación neointimal continúe más allá de los 6 meses de seguimiento, aunque es probable que la interacción entre el *stent* y el vaso llegue a una fase de estabilización después de las primeras semanas o meses de la implantación.

A pesar de un estímulo a la proliferación neointimal, la ET parece ser de un grado suficiente como para acomodar el exceso de tejido en el interior del vaso, de forma que los efectos tardíos sobre la pérdida luminal están correctamente compensados. De esta forma, la ET representa una forma de «remodelado positivo mecánico» que tiende a neutralizar el efecto desfavorable del estiramiento arterial crónico. Este efecto neto final favorable sobre la luz arterial confirma los hallazgos de estudios previos, tanto con este modelo de *stent*³² como con otro *stent* autoexpandible con un diseño de malla diferente^{31,33}.

El mayor incremento en el área del *stent* obtenido con la dilatación con balón demostró una correlación positiva, aunque relativamente débil, con el crecimiento neointimal. No obstante, no se encontró correlación alguna entre esta ganancia conseguida con el balón y la pérdida tardía, lo que sugiere también que el estímulo a la proliferación estuvo compensado por el hecho de haber conseguido más luz durante la angioplastia.

Limitaciones del estudio

Las observaciones reseñadas fueron obtenidas en una muestra reducida de pacientes con vasos relativamente grandes (diámetro de referencia medio de $3,6 \pm 0,4$ mm) y en vasos sin calcificación severa, con lo que la extrapolación a otros subgrupos angiográficos debe realizarse con cuidado. El reducido número de casos pudo influir, por ejemplo, en la ausencia de relación entre las características de la placa estudiadas por EIV y el grado de calcificación y expansión tardía. En primer lugar, el análisis por secciones transversales de una misma coronaria puede inducir a error si ocurre

una repetición arbitraria de una determinada variable o relación, debido a un comportamiento similar a lo largo de todo el segmento tratado y en un mismo paciente. Sin embargo, el hecho de que se haya observado una variación inter e intraindividual marcada en el grado de la ET (fig. 2) sugiere que la probabilidad de este tipo de error es mínima para las conclusiones basadas en los datos de la EIV. En segundo lugar, no se puede descartar un pequeño grado de error en el emparejamiento de las secciones en los distintos estudios ecográficos. Sin embargo, la metodología utilizada permitía el análisis simultáneo de las secciones correspondientes en la pantalla de un ordenador, con lo que conseguía una comparación continua entre los segmentos a estudiar. Además, sólo se utilizaron marcadores anatómicos como referencia y todas las mediciones fueron realizadas por un único investigador, factores que tienden a minimizar los posibles errores en la comparación de las secciones. Aunque se sabe que los extremos más distales y proximales del Wallstent cuando es liberado «en vacío», es decir, sin la aposición de una pared arterial, tienen un área mayor que la porción central, el cálculo del IS se hizo con una misma área extrapolada para toda la extensión del *stent*. Este hecho pudo llevar a infraestimar la fuerza radial en los extremos del *stent*, aunque pensamos que calcular un área diferente en las 2 o 3 secciones próximas a los bordes del dispositivo no alteraría de forma importante nuestros resultados. Además, en el estudio de König et al³² no se encontró un mayor grado de expansión tardía o crecimiento neointimal en los bordes (5 mm proximales y 5 mm distales) del Wallstent, en comparación con la parte media del *stent*.

CONCLUSIONES

La ET es un fenómeno muy frecuente tras la implantación de Wallstents en arterias coronarias. Aunque la fuerza radial ejercida por el dispositivo contra la pared arterial representa un estímulo adicional a la proliferación de tejido neointimal, el aumento en el tamaño global del vaso debido a la ET es suficiente para acomodar todo el exceso de neointima, funcionando como un mecanismo compensatorio con efecto neto favorable sobre el área luminal a largo plazo. Por último, la mayor agresividad en la optimización del resultado con inflados a altas presiones también contribuye como estímulo a la formación de neointima, aunque de nuevo los efectos tardíos están correctamente balanceados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.

2. Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
3. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Albertsson P, Mangschau A et al. Stenting in chronic coronary occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1444-1451.
4. Versaci F, Gaspardone A, Tomal 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. *New Engl J Med* 1997; 336: 817-822.
5. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, Pepine CJ, King III SB, Werner JA et al. Stent implantation compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 740-747.
6. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673-681.
7. Erbel R, Haule M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht J, Heublein B et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1998; 339: 1672-1678.
8. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-1688.
9. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 720-724.
10. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-1254.
11. Kasaoka S, Tobis J, Akiyama T, Reimers B, di Mario C, Wong ND et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1630-1635.
12. Werner GS, Gastmann O, Ferrari M, Scholz KH, Schunemann S, Figulla HR. Determinants of stent restenosis in chronic coronary occlusions assessed by intracoronary ultrasound. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1164-1169.
13. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995; 91: 2995-3001.
14. Escaned J, Goicolea J, Alfonso F, Pérez-Vizcaino MJ, Hernandez R, Fernández-Ortiz A et al. Propensity and mechanisms of restenosis in different coronary stents designs. Complementary value of the analysis of the luminal gain-loss relationship. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1490-1497.
15. Sigwart U, Puel J, Mirkeitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706.
16. Keane D, de Jaegere P, Serruys PW. Structural design, clinical experience, and current indications of the coronary wallstent. *Cardiol Clin* 1994; 12: 689-697.
17. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF et al. Quantitative follow-up after placement of a self-expanding coronary stent. *N Engl J Med* 1991; 324: 13-17.
18. Strauss BH, Serruys PW, Bertrand ME, Puel J, Meier B, Goy JJ et al. Quantitative angiographic follow-up of the coronary wallstent in native vessels and bypass grafts (European experience - March 1986 to March 1990). *Am J Cardiol* 1992; 69: 475-481.
19. Ozaki Y, Violaris A, Hamburger J, Melkert R, Foley D, Keane D et al. Short- and long-term clinical and quantitative angiographic

- results with the new, less shortening wallstent for vessel reconstruction in chronic total occlusion: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 354-360.
20. von Birgelen C, Gil R, Ruygrok P, Pratio F, di Mario C, van der Giessen WJ et al. Optimized expansion of the Wallstent compared with the Palmaz-Schatz stent: on-line observations with two- and three-dimensional intracoronary ultrasound after angiographic guidance. *Am Heart J* 1996; 131: 1067-1075.
 21. von Birgelen C, Airiian SG, de Feyter PJ, Foley DP, van der Giessen WJ, Serruys PW. Coronary wallstents show significant late, postprocedural expansion despite implantation with adjunct high-pressure balloon inflations. *Am J Cardiol* 1998; 82: 129-134.
 22. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC study). *Eur Heart J* 1998; 19: 1214-1223.
 23. Vrints CJ, Bosmans J, Claeys MJ, Snoek JP. User-friendly and low-cost computer system for immediate review, analysis, and reconstruction of intracoronary ultrasound images. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 43: 357-362.
 24. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
 25. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-2132.
 26. De la Torre Hernández JM, Gomez González I, Rodríguez Entem F, Royuela N, Antolin Juárez FM, Zueco J et al. Evaluación con ultrasonografía intravascular de *stents* implantados sin predilatación (*stents* directos). Comparación de resultados según el tipo de lesión. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1335-1341.
 27. Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vliedstra RE et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 267-274.
 28. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF et al. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1170-1174.
 29. Edelman ER, Rogers C. Pathobiologic responses to stenting. *Am J Cardiol* 1998; 81: E4-E6.
 30. Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia and/or remodeling. *Am J Cardiol* 1998; 81: E14-E17.
 31. Roguin A, Grenadier E, Linn S, Markiewicz W, Beyar R. Continued expansion of the nitinol self-expanding coronary stent: angiographic analysis and 1-year clinical follow-up. *Am Heart J* 1999; 138: 326-333.
 32. König A, Klauss V, Regar E, Rieber J, Casella G, Theisen K et al. Serial intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography after self-expandable wallstent coronary artery implantation. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1015-1018.
 33. Kobayashi Y, Honda Y, Christie LG, Teirstein PS, Bailey SR, Brown CL et al. Long-term vessel response to a self-expanding coronary stent: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the ASSURE trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1329-1334.