

Evaluación de la respuesta vascular al intervencionismo coronario

Peter J. Fitzgerald y Hiromasa Otake

Center for Cardiovascular Technology. Stanford University Medical Center. California. Estados Unidos.

En las últimas décadas, la investigación sobre la respuesta vascular al intervencionismo coronario percutáneo (ICP) ha desempeñado un papel fundamental no sólo porque mejora el conocimiento de los mecanismos de acción de dicho tratamiento, sino también porque aporta una información clave para explicar lo que sucede en los pacientes con enfermedad coronaria. Con la reciente introducción de la tecnología de *stents* liberadores de fármacos (SLF), se ha producido un avance extraordinario en la reducción de la reestenosis, gracias a la inhibición de la hiperplasia neointimal^{1,2}. Sin embargo, el remodelado vascular tardío y el efecto del borde tras la implantación de SLF han sido consideradas recientemente como posibles causas de trombosis y reestenosis de *stents*^{3,4}. En la línea de la investigación presentada por García-García et al⁵ en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, la interpretación de la respuesta vascular que se produce con la actual tecnología de SLF es imprescindible para poder desarrollar medidas eficaces que contrarresten estos fenómenos, de consecuencias potencialmente catastróficas para el paciente. Además, también es esencial la valoración de una metodología bien establecida y de los conocimientos previamente acumulados en la evaluación de la respuesta vascular basada en nuestra experiencia con el análisis detallado de la ecografía intravascular (IVUS).

Respuesta vascular tras la angioplastia con balón

Se ha demostrado que el remodelado arterial negativo es un determinante importante de la estenosis luminal tardía tras la angioplastia con balón^{6,7}. Cuando la angioplastia con balón empezó a tener una amplia di-

fusión en el ámbito clínico, se pensó que el aumento de la proliferación neointimal era lo que causaba la estenosis luminal tardía que se observaba tras la aplicación de esta técnica^{8,9}. Sin embargo, con el empleo de exploraciones seriadas con IVUS, diversos investigadores demostraron claramente que es el cambio del tamaño vascular, y no la magnitud de la proliferación de neointima, lo que más contribuye a producir el cambio de la luz^{2,6,10}. Se observó que *a*) la disminución del área de la sección arterial total (correspondiente a la membrana elástica externa [MEE]) explicaba del 70 al 75% de la reducción tardía de la luz, y *b*) que la reducción tardía de la luz presentaba una mejor relación con la disminución del área de la MEE que con el aumento del área de placa más media (P+M)⁶. Los estudios realizados en animales indican que el hecho de que se produzca dilatación arterial compensadora o no es el factor más importante de la reestenosis ante la proliferación celular universal tras la angioplastia con balón¹¹⁻¹³.

Respuesta vascular tras la implantación de un stent

Sobre la base de lo aprendido de la experiencia con la angioplastia con balón, se desarrollaron los *stents* metálicos no recubiertos (SMNR), que están constituidos simplemente por un armazón para la luz vascular y evitan el remodelado negativo, con lo que se reduce significativamente la incidencia de reestenosis^{14,15} sin inhibir la respuesta proliferativa. Aunque ya han transcurrido más de 30 años desde que se propusiera por primera vez el concepto de implantación de un *stent*¹⁶, continúa habiendo controversia sobre si se produce o no un remodelado alrededor del *stent* tras la implantación de SMNR. En tres estudios retrospectivos, con un total de 121 pacientes¹⁷⁻¹⁹, diversos grupos independientes señalaron que no se producía un remodelado. En cambio, otros tres grupos (Tanabe et al²⁰, Hoffmann et al²¹ y Nakamura et al²²) describieron la presencia de este tipo de remodelado. Es interesante señalar que, incluso en estos 3 estudios, se expresan discrepancias respecto a si hay relación entre el remodelado alrededor del *stent* y la proliferación neointimal intrastent. En un análisis de 152 pacientes tratados con

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1013-9

Correspondencia: Peter J. Fitzgerald, MD, PhD
Professor of Medicine & Engineering. Director, Center for Cardiovascular Technology.
Stanford University Medical Center.
Correo electrónico: PJFSCREEN@aol.com

Full English text available from: www.revespcardiol.org

SMNR, Tanabe et al llegaron a la conclusión de que se produce un remodelado alrededor del *stent* sin que haya una correlación significativa con la neointima en su interior²⁰. En cambio, Nakamura et al describieron una correlación inversa²², mientras que Hoffmann et al observaron una correlación directa²¹.

Respuesta vascular tras la implantación de SLF

Aunque los SMNR consiguieron una reducción de la incidencia de las reestenosis hasta situarla en alrededor de un 20%, este efecto beneficioso se obtenía a costa de un aumento de la hiperplasia neointimal que causa la reestenosis de los SMNR. La estrategia de «cuanto más grande mejor» ha sido útil para reducir la incidencia de reestenosis en los SMNR. Sin embargo, el avance más notable para hacer frente a este fenómeno surgió con la aparición de los SLF^{1,2}. Diversos tratamientos intravasculares, como la aterectomía direccional (ADC) y la braquiterapia, se habían asociado a complicaciones bien definidas, como consecuencia de su efecto directo en el vaso sanguíneo^{23,24}. Por dicho motivo, la respuesta vascular tras la implantación de SLF ha sido evaluada detalladamente mediante exámenes seriados de IVUS, que han puesto claramente de manifiesto que diferentes SLF originan distintas respuestas vasculares.

Los estudios iniciales indicaban que los *stents* liberadores de sirolimus (SLS) eran eficaces para inhibir la hiperplasia de neointima a los 6 meses sin afectar al volumen total del vaso o al volumen de la placa por detrás de los puntales del *stent*^{25,26}. Sin embargo, las respuestas vasculares a largo plazo tras la implantación del SLS no se estudiaron adecuadamente. En un pequeño estudio, en el que se evaluaba la respuesta arterial a largo plazo tras la implantación de un SLS, se demostró que el volumen de la placa alrededor del *stent* se mantenía en los primeros 2 años tras la implantación. Sin embargo, a los 4 años de seguimiento, se observó un significativo remodelado negativo de la placa alrededor del *stent*, acompañado de un aumento de la hiperecogenicidad por IVUS, que se ha considerado asociada a un predominio de tejido elástico o fibroso denso²⁷. Aunque se trata de un estudio pequeño, que incluyó a 23 pacientes con lesiones simples que no presentaron ningún episodio clínico, se ha señalado que el SLS podría inducir un remodelado vascular negativo a través de la modificación del componente de placa situado por detrás de los puntales del *stent*.

En cambio, en cuanto a los *stents* liberadores de paclitaxel (SLP), el remodelado vascular positivo se ha detectado de manera uniforme en el segmento en el que se había implantado el *stent*^{28,29}. Es interesante señalar que, en el ensayo TAXUS-II, el remodelado vascular positivo se observó a partir del momento de la

implantación y hasta los 6 meses de seguimiento, de manera dependiente de la dosis, y que luego el vaso remodelado presentó una regresión completa en el grupo de liberación lenta (LL) y parcial en el grupo de liberación moderada (LM) durante el período de 18 meses a 2 años siguiente³⁰. Un análisis combinado, en el que se incluyen los datos de IVUS de los ensayos TAXUS-IV, TAXUS-V de novo y TAXUS-VI, ha puesto de manifiesto también un remodelado positivo más pronunciado con el *stent* LM que con los *stents* LL³¹. A pesar del uso uniforme de SLP en todos estos ensayos TAXUS, las plataformas no son idénticas. En el ensayo TAXUS-II se utilizó el *stent* NIR, que está hecho de acero inoxidable más grueso, mientras en los ensayos TAXUS-IV, TAXUS-V de novo y TAXUS-VI se utilizó el *stent* Express, que está hecho con unos puntales más finos. De todos modos, el remodelado positivo se observó de manera uniforme y dependiente de la dosis, lo cual indica que el paclitaxel puede desempeñar de por sí un papel clave en el remodelado vascular tras la implantación de un SLP.

Efecto del borde del SLF

En el ensayo SIRIUS, en el que participaron pacientes con trastornos más difíciles de tratar que en los ensayos FIM³² y RAVEL²⁵, se observó una tasa más elevada de estenosis significativas en el borde proximal de los SLS (tasa de reestenosis binaria, el 3,2% para la zona del *stent* y el 8,9% para todo el segmento)³². Mediante varias exploraciones seriadas con IVUS, se evaluó la contribución del remodelado del vaso a la reestenosis del borde del SLS. Se demostró que el remodelado vascular negativo tardío, que se correlaciona con la placa basal en el borde del SLS, contribuye de manera importante a producir la reestenosis del borde del SLS^{33,34}. Estos resultados indican que la cobertura incompleta de la lesión es un importante factor determinante de la reestenosis del borde del SLS⁴ como consecuencia de un remodelado vascular negativo tras la implantación de estos *stents*.

Tal como indican García-García et al⁵, el efecto borde en el SLP es controvertido. En el ensayo TAXUS-II, se observó una pérdida de luz en el borde proximal tanto en el grupo LM como en el grupo LL, que se debía principalmente a un aumento de la placa, sin remodelado del vaso. En cambio, a pesar del aumento significativo del área de la placa, la luz vascular se mantenía en el borde distal, debido a una compensación completa producida por el remodelado vascular positivo. En cambio, en el ensayo TAXUS-IV, aunque no hubo cambio alguno del área del vaso en el borde proximal, se observó una tendencia a un remodelado vascular negativo en el borde distal. Además, en su estudio García-García et al describen un remodelado vascular positivo en ambos bordes del SLP. Aparte del posible sesgo de selección, debido al tamaño muestral

relativamente reducido de todos estos estudios, hay otras explicaciones posibles para esta discrepancia. En primer lugar, la morfología y el carácter de la placa basal podrían influir en el vaso adyacente al segmento en que se implanta el *stent*. En segundo lugar, el metal y el grosor de los puntales del *stent* pueden inducir una reacción diferente en el borde. Por último, el tipo de intervención realizada inicialmente puede condicionar reacciones vasculares diferentes. Sin embargo, no se dispuso de toda la información sobre el tipo de intervención realizada en estos estudios.

Mecanismos del remodelado vascular tras ICP

Aunque no se ha aclarado por completo el mecanismo exacto, parece haber múltiples factores que intervienen en el desarrollo del remodelado vascular tras el ICP.

El primer grupo es el de factores relacionados con el dispositivo, como son el fármaco, el material del *stent* y el diseño, y la interacción con el tratamiento adyuvante, como la aterectomía coronaria direccional o la braquiterapia intracoronaria^{23,24}. Dado que los SLF han pasado a ser una opción importante en la estrategia de tratamiento para los pacientes con enfermedades coronarias, es probable que la elección del fármaco y la cinética de liberación sean los componentes más importantes y determinantes del tipo y la evolución de la respuesta vascular. Paclitaxel es un fármaco citotóxico, que inhibe la proliferación de células de músculo liso y células endoteliales al alterar la dinámica microtubular en la fase de mitosis del ciclo celular³⁵. Aunque los resultados de los *stents* Taxus de LM pusieron de manifiesto una respuesta inflamatoria moderada sin signos de aumento de la cantidad de depósito de fibrina y con una endotelización casi completa, el aumento de la dosis de paclitaxel produjo un aumento significativo del área luminal, que se debía, en parte, a la necrosis de la pared medial con pérdida de células de músculo liso.

Que nosotros sepamos, no se ha descrito que ningún tipo específico de *stent* se asocie a un aumento del riesgo de remodelado vascular. Sin embargo, algunos tipos de metal, de diseño y de grosor de los puntales pueden reducir la fuerza radial y causar un retraimiento crónico acompañado de un remodelado vascular negativo. Además, se ha demostrado que los SMNR de puntales finos se asocian a una reducción significativa de las reestenosis en comparación con los SMNR de puntales más gruesos, probablemente por menor daño vascular^{36,37}. Aunque todavía hay controversia respecto a si el grado de hiperplasia de la neointima puede afectar al remodelado vascular tras la implantación del *stent*, una menor lesión arterial puede comportar un menor remodelado.

El segundo grupo es el de factores específicos del paciente o de la lesión, como los factores de riesgo co-

ronario, el remodelado vascular preexistente, la presencia de angina, las características de la placa, la actividad inflamatoria local y las tensiones tangenciales. Por ejemplo, tal como revisan García-García et al⁵, la morfología de la placa subyacente puede afectar a la rapidez de la cicatrización cuando los puntales del *stent* penetran profundamente en el núcleo necrótico y no están en contacto con áreas celulares. Dado que sirolimus y paclitaxel son sustancias altamente lipófilas, teóricamente, la retención hística prolongada de estos fármacos en placas ricas en lípidos podría causar un mayor retraso en la cicatrización, que comporte una menor endotelización. Sin embargo, no hay datos claros que demuestren la relación entre la presencia de un core necrótico y el remodelado vascular tras la implantación de SLF.

El tercer grupo es el de los factores relacionados con la intervención. Los estudios de IVUS han mostrado de manera uniforme la posible relación entre el corte profundo en la pared vascular y la ulterior dilatación del vaso tras la angioplastia con balón, el balón de corte y la ADC^{23,38,39}.

Cómo abordar el efecto del tratamiento intravascular en la pared arterial coronaria

Dado que la IVUS con escala de grises proporciona invariablemente una información exacta sobre el vaso, la luz y la placa aterosclerótica⁴⁰, esta técnica ha desempeñado un papel importante en la vigilancia cuantitativa de los cambios vasculares secuenciales tras el ICP. Sin embargo, a pesar de los diversos enfoques basados en IVUS, ninguno de estos métodos permite diferenciar de manera reproducible los componentes de la placa⁴¹⁻⁴³. Recientemente, el análisis de radiofrecuencia (IVUS-RF) ha despertado gran interés por su posible capacidad de caracterizar la placa. Se han aplicado tres modelos matemáticos diferentes al análisis de datos de radiofrecuencia, a saber: el modelo autorregresivo (IVUS Virtual Histology™ [IVUS-VH], Volcano Corporation, Rancho Cordova, California, Estados Unidos), la transformación rápida de Fourier (FFT) (retrodispersión integrada, *Integrated Backscatter* [IB-IVUS]), y el análisis de ondas pequeñas⁴⁴⁻⁴⁶. En el estudio de García-García et al⁵, se han investigado los cambios seriados del carácter de la placa en ambos bordes del *stent* tras la implantación de *stents* Taxus utilizando IVUS-VH. Se trata de una técnica basada en IVUS que analiza la señal de ultrasonidos retrodispersada que se refleja en los tejidos y la correlaciona con una base de datos predefinida de parámetros de ultrasonidos basados en la frecuencia⁴⁴. Estos parámetros se determinaron mediante una cuidadosa correlación de datos de retrodispersión obtenidos en arterias humanas ex vivo frescas con los cortes histológicos correspondientes. Dado que la falta de exactitud de la IVUS con escala de grises en la caracterización de las

placas deriva principalmente del empleo de parámetros ambiguos y subjetivos, teóricamente el análisis de los datos de IVUS-RF proporciona una información más exacta y reproducible para medir las propiedades del tejido. Sin embargo, la IVUS-VH tiene todavía algunas limitaciones para el uso clínico. En primer lugar, la exactitud de esta modalidad diagnóstica para determinar la composición de la placa aterosclerótica requiere una evaluación más rigurosa. Básicamente, los resultados del análisis de IVUS-VH son homogéneos; sin embargo, las placas coronarias humanas son de histología muy compleja. Por ejemplo, cada placa se clasifica según uno de estos componentes con las siguientes definiciones: *a*) placa fibrosa, formada por colágeno densamente agrupado; *b*) placa fibroadiposa, formada por colágeno y lípidos entremezclados; *c*) placa necrótica calcificada que incluye hendiduras de colesterol, células espumosas y microcalcificaciones, y *d*) placa calcificada sin necrosis adyacente⁴⁴. Esto significa que la IVUS-VH no detecta compuestos químicos específicos como lípidos o colágeno, sino la mezcla de compuestos que constituye uno de los cuatro tipos de tejido. Además, a un corte histológico y a un cuadro de IVUS-RF corresponden diferentes grosores transversales de la placa. Un corte histológico puede ser demasiado fino (unas micras) para poder establecer correlaciones adecuadas con los datos de IVUS-RF que procede de un haz de ultrasonidos cuya anchura puede ser de hasta 300 μ m en su superficie de contacto con la pared arterial. En consecuencia, la IVUS-RF podría tener dificultades para mostrar cambios sutiles de la composición de la placa que se producen en distancias muy cortas⁴⁷.

En segundo lugar, la IVUS-VH tiene dificultades para diferenciar el core necrótico de la calcificación. El core necrótico se acompaña a menudo de calcificación en la IVUS-VH. Sin embargo, los estudios anatómopatológicos han puesto claramente de manifiesto que hay zonas bien definidas de core necrótico que carecen de calcificaciones. En tercer lugar, para establecer la reproducibilidad de la IVUS-VH de la placa, la caracterización es un paso crucial al aplicarla al seguimiento clínico después del ICP. Hasta ahora tan sólo existe un pequeño estudio de 15 pacientes en el que se ha evaluado esta importante validación⁴⁸. Por último, es preciso excluir del análisis el trombo y los puntales del *stent*, dada la falta de una validación adecuada de sus datos de IVUS-RF.

Validación clínica de la ecografía intravascular-radiofrecuencia

A pesar de algunas limitaciones, el concepto de la caracterización de la placa *in vivo* puede aportar una nueva perspectiva a la interpretación de la enfermedad coronaria. Se están realizando dos estudios clínicos para determinar la validación clínica del análisis de

IVUS-RF. El ensayo Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT) es un estudio prospectivo, en el que se ha incluido a 700 pacientes con síndromes coronarios agudos. Se evaluarán las tres arterias coronarias mediante angiografía cuantitativa, IVUS de escala de grises, palpografía e IVUS-VH. Se ha programado un seguimiento clínico anual durante 5 años o en función de los episodios clínicos aparecidos. El otro estudio es el Virtual Histology Global Registry, un registro multicéntrico internacional, patrocinado por la industria, de 2.000 pacientes a los que se ha examinado mediante IVUS-VH. Este estudio cruzado aportará datos sobre la composición de la placa en múltiples subgrupos de pacientes.

Conclusiones

En los últimos años, diversos estudios clínicos han investigado la respuesta vascular tras el ICP con el empleo de IVUS. Teniendo en cuenta la reciente preocupación acerca de la seguridad a largo plazo de la actual tecnología de SLF, la investigación sobre los mecanismos de reacción vascular, como la del estudio de García-García et al⁵, resulta vital. A pesar de algunas limitaciones, el concepto de caracterización de la placa *in vivo* abre la posibilidad de aportar una nueva perspectiva a la interpretación de la enfermedad coronaria. Podemos estar entrando en una nueva era en la que la interpretación precisa de la composición de la placa nos permita prever la futura reacción vascular tras el ICP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, 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;107:38-42.
2. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
3. Ako J, Morino Y, Honda Y, Hassan A, Sonoda S, Yock PG, et al. Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1002-5.
4. Sakurai R, Ako J, Morino Y, Sonoda S, Kaneda H, Terashima M, et al. Predictors of edge stenosis following sirolimus-eluting stent deployment (a quantitative intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS trial). *Am J Cardiol*. 2005;96:1251-3.
5. García-García HM, Gonzalo N, Tanimoto S, Religa E, De Jaegere P, Serruys PW. Caracterización de los efectos tisulares en los segmentos adyacentes a los *stents* liberadores de paclitaxel según el análisis de datos de radiofrecuencia procedentes de ecocardiografía intravascular seriada: Estudio BETAX (BEside TAXus). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1013-9.
6. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94:35-43.

7. Lansky AJ, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. Remodeling after directional coronary atherectomy (with and without adjunct percutaneous transluminal coronary angioplasty): a serial angiographic and intravascular ultrasound analysis from the Optimal Atherectomy Restenosis Study. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:329-37.
8. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:433-9.
9. Ellis SG, Muller DW. Arterial injury and the enigma of coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:275-7.
10. Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Yokoi H, et al. Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation.* 1997;96:475-83.
11. Lafont A, Guzman LA, Whitlow PL, Goormastic M, Cornhill JF, Chisolm GM. Restenosis after experimental angioplasty. Intimal, medial, and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res.* 1995;76:996-1002.
12. Post MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation.* 1994;89:2816-21.
13. Kakuta T, Currier JW, Haudenschild CC, Ryan TJ, Faxon DP. Differences in compensatory vessel enlargement, not intimal formation, account for restenosis after angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit model. *Circulation.* 1994;89:2809-15.
14. Fischman 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. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;331:496-501.
15. 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. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:489-95.
16. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol.* 1969;4:329-32.
17. Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, et al. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation.* 1997;95:363-70.
18. Koyama J, Owa M, Sakurai S, Shimada H, Hikita H, Higashikata T, et al. Relation between vascular morphologic changes during stent implantation and the magnitude of in-stent neointimal hyperplasia. *Am J Cardiol.* 2000;86:753-8.
19. Konig A, Schiele TM, Rieber J, Theisen K, Mudra H, Klauss V. Stent design-related coronary artery remodeling and patterns of neointima formation following self-expanding and balloon-expandable stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;56:478-86.
20. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Guagliumi G, Grube E, Chan C, et al. Chronic arterial responses to polymer-controlled paclitaxel-eluting stents: comparison with bare metal stents by serial intravascular ultrasound analyses: data from the randomized TAXUS-II trial. *Circulation.* 2004;109:196-200.
21. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, et al. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1134-9.
22. Nakamura M, Yock PG, Bonneau HN, Kitamura K, Aizawa T, Tamai H, et al. Impact of peri-stent remodeling on restenosis: a volumetric intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2001;103:2130-2.
23. Bell MR, Garratt KN, Bresnahan JF, Edwards WD, Holmes DR Jr. Relation of deep arterial resection and coronary artery aneurysms after directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1474-81.
24. Okura H, Lee DP, Lo S, Yeung AC, Honda Y, Waksman R, et al. Late incomplete apposition with excessive remodeling of the stented coronary artery following intravascular brachytherapy. *Am J Cardiol.* 2003;92:587-90.
25. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANDOMized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation.* 2002;106:798-803.
26. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Lemos P, Lee CH, Smits P, et al. Evaluation of coronary remodeling after sirolimus-eluting stent implantation by serial three-dimensional intravascular ultrasound. *Am J Cardiol.* 2003;91:1046-50.
27. Aoki J, Abizaid AC, Serruys PW, Ong AT, Boersma E, Sousa JE, et al. Evaluation of four-year coronary artery response after sirolimus-eluting stent implantation using serial quantitative intravascular ultrasound and computer-assisted grayscale value analysis for plaque composition in event-free patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1670-6.
28. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Russell ME, Guagliumi G, Webb J, et al. Vascular responses at proximal and distal edges of paclitaxel-eluting stents: serial intravascular ultrasound analysis from the TAXUS II trial. *Circulation.* 2004;109:627-33.
29. Weissman NJ, Koglin J, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. Polymer-based paclitaxel-eluting stents reduce in-stent neointimal tissue proliferation: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1201-5.
30. Aoki J, Colombo A, Dudek D, Banning AP, Drzewiecki J, Zmudka K, et al. Persistent remodeling and neointimal suppression 2 years after polymer-based, paclitaxel-eluting stent implantation: insights from serial intravascular ultrasound analysis in the TAXUS II study. *Circulation.* 2005;112:3876-83.
31. Weissman NJ, Ellis SG, Grube E, Dawkins KD, Greenberg JD, Mann T, et al. Effect of the polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Express stent on vascular tissue responses: a volumetric intravascular ultrasound integrated analysis from the TAXUS IV, V, and VI trials. *Eur Heart J.* 2007;28:1574-82.
32. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315-23.
33. Takebayashi H, Kobayashi Y, Mintz GS, Carlier SG, Fujii K, Yasuda T, et al. Intravascular ultrasound assessment of lesions with target vessel failure after sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 2005;95:498-502.
34. Asano T, Kobayashi Y, Mintz GS, Ishio N, Fujimaki S, Ogawa Y, et al. Effect of plaque volume on subsequent vessel remodeling at edges of sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2006;98:1041-4.
35. Abal M, Andreu JM, Barasoain I. Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Curr Cancer Drug Targets.* 2003;3:193-203.
36. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation.* 2001;103:2816-21.
37. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1283-8.
38. Okura H, Shimodozono S, Hayase M, Bonneau HN, Yock PG, Fitzgerald PJ. Impact of deep vessel wall injury and vessel stretching on subsequent arterial remodeling after balloon

- angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Am Heart J.* 2002;144:323-8.
39. Nakamura M, Yock PG, Kataoka T, Bonneau HN, Suzuki T, Yamaguchi T, et al. Impact of deep vessel wall injury on acute response and remodeling of coronary artery segments after cutting balloon angioplasty. *Am J Cardiol.* 2003;91:6-11.
 40. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1991;84:1087-99.
 41. Tobis JM, Mallery J, Mahon D, Lehmann K, Zalesky P, Griffith J, et al. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation.* 1991;83:913-26.
 42. Rasheed Q, Dhawale PJ, Anderson J, Hodgson JM. Intracoronary ultrasound-defined plaque composition: computer-aided plaque characterization and correlation with histologic samples obtained during directional coronary atherectomy. *Am Heart J.* 1995;129:631-7.
 43. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, Mastik F, Frietman P, Van Egmond FC, et al. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:947-52.
 44. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation.* 2002;106:2200-6.
 45. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, Ito Y, Kunishima A, Arai M, et al. Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter: comparison between histology and integrated backscatter images. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:486-92.
 46. Murashige A, Hiro T, Fujii T, Imoto K, Murata T, Fukumoto Y, et al. Detection of lipid-laden atherosclerotic plaque by wavelet analysis of radiofrequency intravascular ultrasound signals: in vitro validation and preliminary in vivo application. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1954-60.
 47. Mehta SK, McCrary JR, Frutkin AD, Dolla WJ, Marso SP. Intravascular ultrasound radiofrequency analysis of coronary atherosclerosis: an emerging technology for the assessment of vulnerable plaque. *Eur Heart J.* 2007;28:1283-8.
 48. Rodriguez-Granillo GA, Bruining N, Mc Fadden E, Ligthart JM, Aoki J, Regar E, et al. Geometrical validation of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis (Virtual Histology) acquired with a 30 MHz boston scientific corporation imaging catheter. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;66:514-8.