

Influencia de la tensión de cizallamiento en la reestenosis intra-stent: estudio *in vivo* con reconstrucción 3D y dinámica de fluidos computacional

Marcelo Sanmartín^a, Javier Goicolea^b, Carlos García^c, Javier García^c, Antonio Crespo^c, Javier Rodríguez^d y José M. Goicolea^d

^aUnidad de Cardiología Intervencionista. Hospital Meixoeiro. Vigo. España.

^bUnidad de Hemodinámica. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

^cESII. Grupo de Mecánica de Fluidos. Universidad Politécnica de Madrid. Madrid. España.

^dESIC. Grupo de Mecánica de Medios Continuos. Universidad Politécnica de Madrid. Madrid. España.

Introducción y objetivos. Los factores locales pueden influir en la proliferación neointimal tras la implantación de *stents* convencionales. En este estudio se evalúa la relación entre la tensión de cizallamiento y la pérdida luminal tras la colocación de *stents* en las arterias coronarias, utilizando la combinación de angiografía, ecografía intravascular y cálculo computacional de la dinámica de fluidos.

Pacientes y método. Se incluyó a 7 pacientes con lesiones *de novo* en las arterias coronarias derechas tratadas con *stents* convencionales (no recubiertos de fármacos). Se realizó una reconstrucción tridimensional real, basada en la angiografía y en la ecografía intracoronaria, realizada *offline* tras la angioplastia y a los 6 meses. Mediante el modelo de volúmenes finitos se calculó la tensión de cizallamiento localmente, en el interior del segmento con *stent* y en los 4 mm proximales y distales, tomando como velocidad de entrada en el *ostium* coronario un valor de 25 cm/s.

Resultados. El grosor neointimal medio fue de $0,29 \pm 0,21$ mm. En 5 casos se encontró una correlación negativa débil entre la tensión de cizallamiento y el grosor neointimal (valor máximo de $r = -0,34$, valor mínimo de $r = 0,11$; $p < 0,001$). Los segmentos en el cuartil inferior de la tensión de cizallamiento mostraron valores más altos de grosor neointimal, comparados con los del cuartil superior ($0,34 \pm 0,21$ frente a $0,27 \pm 0,24$ mm; $p < 0,001$, para los cuartiles 1 y 4, respectivamente).

Conclusiones. La baja tensión de cizallamiento tras la implantación de *stents* convencionales favorece la pérdida luminal, tanto en los segmentos intra-*stent* como en los bordes del *stent*.

Palabras clave: Reestenosis. Angioplastia. Ecografía intravascular. Fluidodinámica.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1-4

Este trabajo fue financiado en parte por una beca especial de la Sociedad Española de Cardiología.

Correspondencia: Dr. M. Sanmartín Fernández.
Unidad de Cardiología Intervencionista. Medtec. Hospital Meixoeiro.
Meixoeiro, s/n. 36200 Vigo. Pontevedra. España.
Correo electrónico: marcelo.sanmartin.fernandez@sergas.es

Recibido el 12 de julio de 2004.

Aceptado para su publicación el 18 de octubre de 2005.

Influence of Shear Stress on In-Stent Restenosis: In Vivo Study Using 3D Reconstruction and Computational Fluid Dynamics

Introduction and objectives. Local factors may influence neointimal proliferation following conventional stent implantation. In this study, the relationship between wall shear stress and luminal loss after coronary stenting was assessed using a combination of angiography, intravascular ultrasound, and computational fluid dynamics.

Patients and method. Seven patients with *de novo* right coronary lesions treated with conventional (i.e., bare metal) stents were included. Realistic three-dimensional geometric reconstructions were generated *offline* from angiographic and intravascular ultrasound data both immediately after stenting and at 6-month follow-up. A finite-volume model was used to calculate local wall shear stress within the stent and 4 mm proximally and distally to the stent. The mean coronary ostium entry flow velocity was assumed to be 25 cm/s in all cases.

Results. The mean neointimal thickness was 0.29 (0.21) mm. In five cases, weak negative correlations between wall shear stress and neointimal thickness were found: maximum r value $= -0.34$, minimum r value $= -0.11$ ($P < .001$). The neointimal thickness in segments in which the level of wall shear stress was in the lowest quartile was greater than that in segments in which it was in highest quartile, at 0.34 (0.21) mm and 0.27 (0.24) mm ($P < .001$) for quartiles 1 and 4, respectively.

Conclusions. Low wall shear stress after stenting favors neointimal proliferation both within the stent and at the stent's edges.

Key words: Restenosis. Angioplasty. Intravascular ultrasound. Fluid dynamics.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La pérdida luminal que ocurre tras la implantación de los *stents* es proporcional al daño vascular¹⁻⁴ y también tiene relación con numerosas variables clínicas y angiográficas, como la diabetes, el diámetro de la arte-

ABREVIATURAS

DFC: dinámica de fluidos computacional.

EIV: ecografía intravascular.

GN: grosor neointimal.

TC: tensión de cizallamiento.

ria y la longitud de la lesión⁵. Se ha sugerido que los valores bajos de tensión de cizallamiento (TC) podrían favorecer el proceso de reestenosis, aunque es difícil demostrarlo en el modelo humano. Teniendo en cuenta el papel de la TC en la composición y el comportamiento de las placas de aterosclerosis⁶⁻⁹, es razonable suponer que ésta también ejerce un papel en la respuesta proliferativa tras la angioplastia.

En la actualidad, el cálculo directo de la velocidad de flujo y la presión en la superficie luminal no es posible *in vivo*. Sin embargo, los avances tecnológicos y científicos en los modelos matemáticos y numéricos permiten la simulación matemática del flujo sanguíneo y la determinación precisa de los efectos hemodinámicos locales¹⁰. De esta manera, podemos estimar la TC *in vivo* y tenemos la posibilidad de analizar la influencia de las variables hemodinámicas en la reestenosis intra-*stent*. Las publicaciones previas con esta metodología muestran resultados contradictorios: en un estudio se sugiere una correlación negativa entre TC y proliferación neointimal tras el implante de Wallstents¹¹, mientras que en otro no se observa una relación clara entre estas 2 variables⁹.

El presente trabajo tiene por objetivo evaluar la contribución de la TC en la formación neointimal tras el implante con éxito de *stents* balón-expandibles, utilizando una reconstrucción geométrica tridimensional real basada en la integración de la angiografía coronaria convencional con ecografía intravascular y una técnica de simulación numérica de las condiciones del fluido sanguíneo, conocida como dinámica de fluidos computacional (DFC).

PACIENTES Y MÉTODO**Grupo de estudio**

El estudio fue aprobado por el comité de ética local y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, presencia de lesiones *de novo* en las coronarias nativas con una longitud < 25 mm y que se consideraban susceptibles de angioplastia con *stent*. Se estudiaron solamente las arterias coronarias derechas en su segmento proximal y medio, para evitar las complejidades relacionadas con la presencia de grandes bifurcaciones, como la del tronco común izquierdo. Los motivos de exclusión fueron: intervención en la fase

aguda del infarto de miocardio, tortuosidad importante proximal a la lesión diana, calcificación severa que pudiera evitar un análisis correcto de los bordes arteriales por ecografía, insuficiencia renal, anemia, enfermedad sistémica significativa que pudiera afectar a la expectativa de vida, y uso de dispositivos o fármacos en investigación para la reestenosis.

Procedimientos de angioplastia

El procedimiento de implantación de *stents* siguió una práctica estándar. Todos los pacientes fueron tratados previamente con aspirina y ticlopidina. Se administró heparina no fraccionada por el catéter-guía en una dosis de 100 U/kg. Antes de la introducción de la guía de angioplastia se tomaron dos proyecciones angiográficas de la lesión diana y se evaluó la arteria con ecografía intravascular (EIV). Se colocó el *stent* de manera directa en todos los casos, excepto en uno (paciente 2). Los *stents* implantados fueron: Multilink Ultra (2 casos) o Tetra (2 casos) (Guidant, Santa Clara, CA, Estados Unidos); Jostent Flexmaster en 1 caso (Jomed, Ragendingen, NL) y NIR en 2 casos (Boston Scimed, Natick, MA, Estados Unidos).

Estudio coronario con imágenes

En todos los casos se obtuvo una angiografía convencional y una EIV en situación basal (tras la implantación del *stent*) y a los 6 meses de seguimiento. Las imágenes se adquirieron con catéteres-guía de 6 Fr tras administrar 200 μ g de nitroglicerina intracoronaria. Una vez considerado satisfactorio el resultado, tras el implante del *stent*, se tomaron 2 proyecciones ortogonales, grabadas en formato DICOM a 25 imágenes/s, con el catéter de EIV posicionado justo distal al borde distal del *stent*. Durante la grabación de estas angiografías se inyectaba una solución de contraste diluido con salino 1:1 con objeto de no ocultar la visualización del catéter de EIV que, no obstante, permitía identificar los bordes de la íntima y, así, se podían identificar en un mismo fotograma la línea del catéter y los marcadores anatómicos, como las ramas laterales. Las imágenes en telediástole fueron las utilizadas para la reconstrucción geométrica. La línea del catéter de EIV se utilizó como línea central o «columna vertebral» para orientar el montaje de las secciones transversales obtenidas con EIV y, de esta forma, obtener una reconstrucción tridimensional real.

Los datos de angiografía cuantitativa automática se obtuvieron con el programa disponible en el equipo de General Electric Advantx (GE Medical Systems, París, Francia).

Para la EIV se utilizaron catéteres convencionales (Atlantis 40 MHz, Boston Scimed, San Jose, CA, Estados Unidos). Las imágenes ecográficas se adquirieron en formato digital durante la retirada automática

sincronizada con el electrocardiograma mediante un dispositivo informático específicamente diseñado (TomTec Imaging Systems, GMBH, Unterschleissheim, Alemania). Este sistema permite corregir el desplazamiento del catéter de EIV que ocurre durante el ciclo cardíaco y la respiración, lo que posibilita la adquisición de imágenes telediastólicas precisas para una reconstrucción longitudinal.

Reconstrucción tridimensional y generación de la malla

La técnica de reconstrucción utilizada en este estudio es similar a la empleada por Slager et al¹², que describimos aquí de forma breve. Ésta se basa en la superposición de unas secciones ecográficas sobre el trayecto 3D que sigue la arteria coronaria, o en este caso el catéter de EIV que va en su interior. Las secciones ecográficas usadas son imágenes obtenidas a intervalos de 2 mm, utilizando como primera sección la situada a 4 mm del borde distal del *stent* (la sección más distal) y como última sección (la más proximal) la que corresponde a la unión aortoostial. Para cada sección, los contornos luminal y externo eran identificados y marcados manualmente. Tras emparejar la línea del catéter de EIV obtenida con la angiografía con el centro de estos cortes ecográficos, los contornos luminal y externo eran montados perpendicularmente a intervalos de 2 mm y la geometría global interpolada. La orientación axial de las secciones ecográficas se realizaba mediante la localización de 2 ramas laterales separadas que se identificaban tanto con angiografía como con EIV.

La reconstrucción tridimensional permite la generación de una malla virtual (*mesh*) que se utiliza en la simulación matemática de las condiciones fluidodinámicas. La reconstrucción espacial, su segmentación (malla tridimensional) y las variables fluidodinámicas derivadas se obtuvieron mediante un programa informático específico (Fluent, v. 6.0, Fluent Inc. Lebanon NH, Estados Unidos). En la figura 1 se expone un ejemplo de este tipo de reconstrucción tridimensional.

Fluidodinámica computacional

Para el cálculo de las condiciones del flujo sanguíneo se utilizó una técnica conocida como método de volúmenes finitos. Dicho método se basa en la división del volumen en el interior de la coronaria en elementos diminutos (volúmenes finitos) (fig. 1)¹³. A continuación se resuelven las ecuaciones de Navier-Stokes, lo que permite calcular las variables fluido-mecánicas en cada uno de dichos elementos. La aplicación de esta técnica matemática necesita la construcción de una malla a partir de la imagen reconstruida de la coronaria. Este proceso de mallado permite la subdivisión de la estructura vascular en dichos volú-

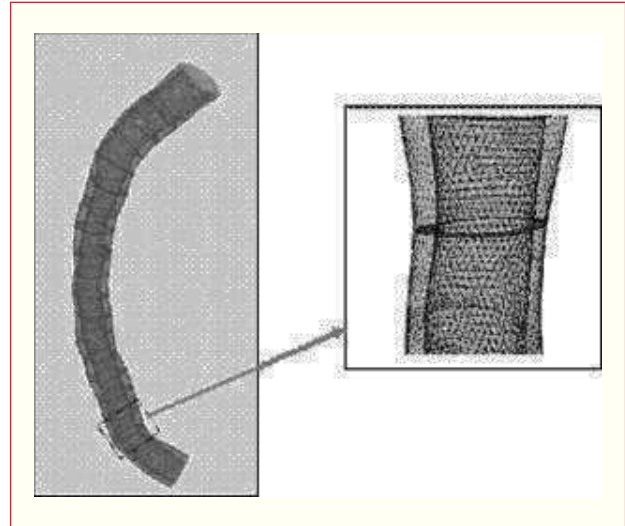


Fig. 1. Ejemplo de una reconstrucción 3D real utilizada en los estudios de fluidodinámica.

menes finitos, en los cuales se puede calcular el valor de la velocidad de flujo y de la tensión de cizallamiento. En este trabajo, estos elementos de volumen fueron hexaedros, con una resolución media de 0,2 mm, de tal manera que por cada coronaria se obtuvieron varios puntos, de número variable para cada caso según la longitud y las dimensiones del vaso estudiado, en los que se calcularon las variables fluidodinámicas.

Para dichos cálculos de dinámica de fluidos se asumió que la sangre se comporta como un fluido newtoniano, con una densidad de 1.050 kg/m³ y una viscosidad de 3 cP^{8,14}. Se asumió un flujo laminar, tomando en consideración el número de Reynolds para un vaso de diámetro entre 3 y 4 mm. Se descartaron variaciones en el área transversal del vaso durante el ciclo cardíaco, ya que las variaciones son mínimas en arterias con enfermedad aterosclerótica y, por lo tanto, más rígidas, y nulas en los segmentos cubiertos con *stents*. Como consecuencia, los cálculos fueron realizados con una geometría fija para la superficie luminal. El perfil parabólico de la velocidad de entrada en la coronaria se consideró de 25 cm/s en todos los casos. Esta velocidad se eligió para simular una situación en reposo en todos los casos y es similar a la utilizada en otros estudios⁸. La DFC se calculó en los segmentos con *stent* en la situación basal (después del último inflado tras el *stent*) y a los 6 meses de seguimiento.

Correlaciones y estadística

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar. La comparación entre medias se realizó con el test de la t de Student para muestras independientes. Para valorar la relación entre la dinámica de fluidos y la proliferación neointimal se elaboró un algoritmo especial que permitía la correlación pre-

TABLA 1. Características clínicas basales

Paciente	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Diabetes	Hipertensión	Dislipidemia	Tabaquismo
1	57	V	IM reciente	No	Sí	Sí	Sí
2	43	V	Angina estable	No	No	No	No
3	63	M	Angina inestable	No	Sí	Sí	No
4	65	V	Angina inestable	No	No	Sí	No
5	77	V	Angina inestable	No	Sí	Sí	Sí
6	68	V	Angina estable	No	Sí	No	Sí
7	49	V	IM reciente	No	No	No	Sí

IM: infarto de miocardio.

TABLA 2. Angiografía cuantitativa automática de los segmentos coronarios tratados

Paciente	Diámetro de referencia (mm)	DLM basal (mm)	DLM final (mm)	Longitud de la lesión (mm)	Longitud del <i>stent</i> (mm)
1	2,9	1,1	2,8	21	18
2	3	0,4	2,9	10	58*
3	3	0,7	2,4	14,5	26
4	3	1,2	2	25	28
5	3,6	0,2	3,5	21	18
6	4	1,4	3,1	15	18
7	3,5	1,3	3,5	21	25

DLM: diámetro luminal mínimo.

*En este caso el segmento con *stent* incluye la lesión diana y el segmento proximal de la coronaria con disección grave.

cisa y robusta entre la TC obtenida a través de los cálculos de DFC con el grosor local de la pared en cada punto.

En el segmento estudiado, la malla interna se obtuvo a partir del contorno luminal del EIV obtenido en el estudio de seguimiento a los 6 meses. Para calcular el grosor de neointima se utilizó la diferencia entre este contorno luminal y el contorno del *stent*. Para obtener el grosor de pared en los bordes del *stent* se utilizó la diferencia entre el contorno luminal obtenido en el seguimiento a los 6 meses y el trazado en situación basal tras el implante del *stent*. En este cálculo se incluyeron como bordes los 4 mm distales y los 4 mm proximales al *stent*. Dado el enorme número de puntos con datos de DFC, para poder correlacionarlos con el espesor de la pared se diseñó un algoritmo específico que permitía reducir el número de puntos y que, al mismo tiempo, regularizaba los datos eliminando algún artefacto local indeseable. Para ello se construyó una nueva malla de interpolación. De esta manera disponíamos de un conjunto de datos promedio por coronaria de 2.432 puntos (955-5.002) para poder correlacionar la DFC y el espesor neointimal.

La relación entre la TC y la proliferación neointimal se estudió mediante un análisis de regresión lineal. El análisis de correlación se hizo con la TC obtenida en el estudio basal. Para un análisis más exacto de la influencia de las condiciones fluidodinámicas en la reestenosis se dividió la TC en cuartiles. De esta forma, el grosor de neointima (GN) pudo ser comparado en diferentes grupos de acuerdo con los valores post-*stent* de TC.

Se utilizó el programa SPSS versión 10.0 para los cálculos estadísticos. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Las características clínicas y angiográficas de los 7 pacientes incluidos se resumen en las tablas 1 y 2. En todos los casos se pudo realizar la reconstrucción geométrica 3D, tanto en situación basal como en el seguimiento. Uno de los pacientes requirió *stents* adicionales para cubrir una disección proximal a la lesión inicial que se extendía hasta el *ostium* de la coronaria. Por este motivo no se pudo obtener el borde proximal sin *stent* en este caso. En la figura 2 se ilustra un ejemplo de reconstrucción 3D con la estimación de la TC y del GN representada en color. Dos pacientes presentaron reestenosis angiográfica (estenosis $> 50\%$) en el seguimiento y uno de ellos requirió nueva angioplastia de la lesión diana. En este caso, la EIV se realizó antes de la dilatación.

Grosor neointimal y tensión de cizallamiento

El GN y la TC en los segmentos tratados, incluidos los bordes sin *stent*, eran de $0,29 \pm 0,21$ mm y 1,93 Pa, respectivamente. De manera general, el GN tenía un valor superior en los segmentos cubiertos por *stent* que los bordes ($0,29 \pm 0,20$ frente a $0,14 \pm 0,31$ mm; $p < 0,001$). Por otro lado, la TC era significativamente inferior en los segmentos con *stent* que

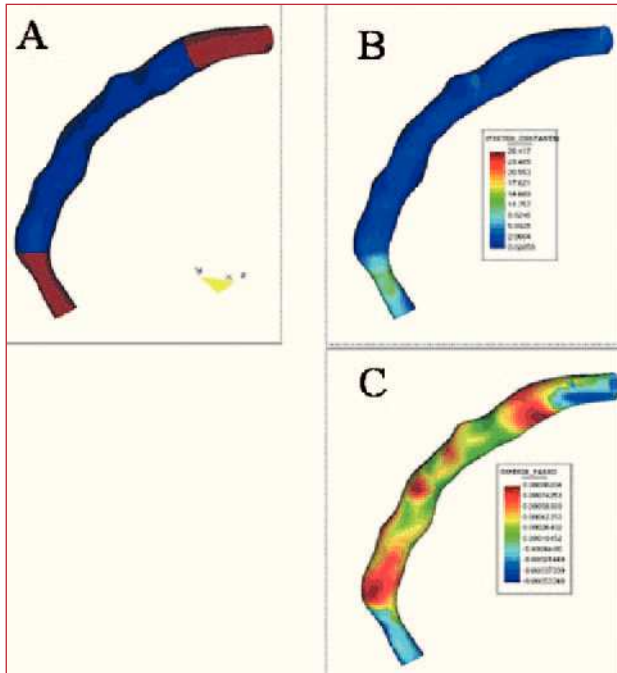


Fig. 2. Ejemplo de una reconstrucción geométrica del segmento cubierto por *stent* (representado en azul en el panel A) y los bordes proximal y distal (en marrón en el panel A). La tensión de cizallamiento y el grosor neointimal están representados en una escala de color en los paneles B y C, respectivamente.

en los bordes ($1,82 \pm 1,10$ frente a $2,40 \pm 2,10$ Pa; $p < 0,001$).

Relación entre proliferación neointimal y tensión de cizallamiento

Considerando todos los casos, se observó una correlación negativa débil entre GN y TC ($r = -0,15$; $p < 0,001$). La relación entre estas 2 variables era similar en los segmentos con *stent* y los bordes, excepto en un caso (tablas 3 y 4). En 5 casos se encontró una correlación negativa significativa entre GN y TC. El GN medio era significativamente menor en los cuartiles inferiores de TC en todos, con excepción de uno de los casos (tabla 5). Sin embargo, en este paciente se registraron valores anormalmente bajos de TC (tabla 5). Agrupando todos los casos, el GN era de $0,34 \pm 0,21$ mm en el cuartil 1 y de $0,27 \pm 0,24$ mm en el cuartil 4 de TC ($p < 0,0001$). El GN en los 4 grupos de TC está representado en la figura 3.

Evolución de la tensión de cizallamiento en los segmentos con *stent*

La TC basal en los segmentos con *stent* pasó de $2,40 \pm 2,06$ a $3,43 \pm 3,26$ Pa. Este cambio en la TC se correlacionó de forma positiva con el GN medido ($r = 0,33$; $p < 0,0001$). En la figura 4 se ilustra la relación entre el cambio evolutivo de la TC y el GN dividido en

TABLA 3. Correlaciones entre el grosor neointimal y la tensión de cizallamiento en los segmentos estudiados

Paciente	Valor de r	Beta	IC del 95%	p
1	0,04	0,009	-0,01 a 0,019	0,09
2	-0,33	-0,07	-0,076 a -0,065	< 0,001
3	-0,17	-0,018	-0,020 a -0,015	< 0,001
4	-0,26	-0,019	-0,022 a -0,016	< 0,001
5	-0,34	-0,035	-0,038 a -0,032	< 0,001
6	-0,04	-0,034	-0,082 a 0,012	0,14
7	-0,11	-0,038	-0,050 a -0,026	< 0,001

IC: intervalo de confianza.

TABLA 4. Correlaciones entre el grosor neointimal y la tensión de cizallamiento. Los datos obtenidos de los segmentos *intra-stent* y los bordes proximal y distal están analizados por separado

Paciente	Intra-stent		Bordes	
	Valor de r	p	Valor de r	p
1	0,01	0,8	0,1	0,02
2*	-0,32	< 0,001	-0,35	< 0,001
3	-0,21	< 0,001	-0,38	< 0,001
4	-0,22	< 0,001	-0,37	< 0,001
5	-0,36	< 0,001	-0,26	< 0,001
6	0,08	0,02	-0,25	< 0,001
7	-0,26	< 0,001	0,27	< 0,001

*En este caso sólo el borde distal está incluido en el análisis.

cuartiles. El incremento medio en la TC para el cuartil inferior y superior de GN fue de $0,22 \pm 1,80$ y $2,14 \pm 2,24$ Pa, respectivamente ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó de forma longitudinal la influencia de la TC en la proliferación neointimal tras el implante de *stents* intracoronarios en un modelo humano *in vivo*. El principal hallazgo fue una correlación negativa entre TC y GN en 5 de los 7 casos estudiados. Los valores más bajos de TC se asociaron con un mayor grado de proliferación a los 6 meses. No obstante, la correlación encontrada es escasa y en la formación de la neointima contribuyen, seguramente, otros factores más potentes.

Proliferación neointimal tras la implantación de *stents*: papel de los factores fluidodinámicos

La proliferación de tejido cicatrizal es prácticamente el único mecanismo de pérdida luminal tras la colocación de *stents*¹. El principal disparador de esta respuesta proliferativa es la expansión mecánica de la pared

TABLA 5. Tras dividir los valores de tensión de cizallamiento en 4 grupos (cuartiles), se calcula el grosor medio de neointima en cada uno de los grupos

Paciente	Límite superior de Q1 (Pa)	Grosor neointimal (Q1)	Límite inferior Q4 (Pa)	Grosor neointimal (Q4)	p
1	2,29	0,50 ± 0,28	4,28	0,58 ± 0,40	0,003
2	1,08	0,32 ± 0,18	1,84	0,20 ± 0,11	< 0,0001
3	1,5	0,24 ± 0,15	3,19	0,20 ± 0,13	< 0,0001
4	0,94	0,49 ± 0,18	2,29	0,34 ± 0,20	< 0,0001
5	1,16	0,17 ± 0,10	2,28	0,10 ± 0,09	< 0,0001
6	0,5	0,33 ± 0,19	0,78	0,31 ± 0,16	0,047
7	1,18	0,52 ± 0,23	1,98	0,44 ± 0,21	< 0,0001
Todos	1,11	0,34 ± 0,21	2,35	0,27 ± 0,24	< 0,0001

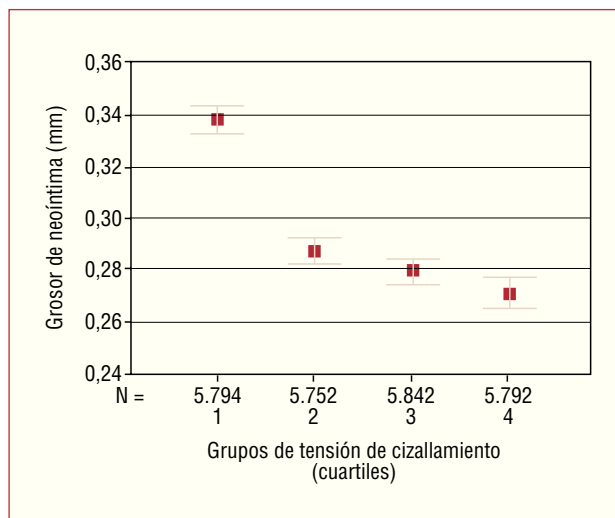
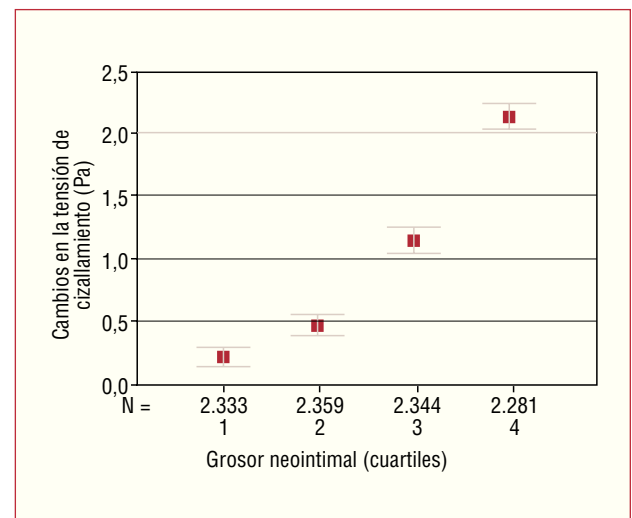
Q1 = cuartil 1; Q4 = cuartil 4.

vascular, con la exposición de las estructuras subendoteliales al torrente circulatorio y la activación de una gran respuesta trombótica e inflamatoria^{4,5}. La cantidad de tejido neointimal es proporcional al grado de daño inducido y los factores locales tienen una gran implicación en la respuesta reparadora tras angioplastia^{2,3}. De hecho, la presencia de una estructura metálica en la superficie luminal contribuye al aumento en la respuesta neointimal^{4,15} e incluso el diseño del *stent* ejerce una influencia en esta respuesta¹⁶⁻¹⁸. Las variables sistémicas, como la resistencia a la insulina y la diabetes¹⁹, pueden promover la reestenosis. También se ha indicado una relación entre la reestenosis y determinados polimorfismos genéticos²⁰⁻²².

En comparación con otros factores locales, la participación de los factores fluidodinámicos en la proliferación neointimal está poco estudiada. La relación entre la TC baja y la progresión de la aterosclerosis puede inferirse por la distribución excéntrica de las placas ateroscleróticas, en general de mayor volumen en la superficie interna de la curva arterial y en el lado

opuesto a la divisoria de flujo en las bifurcaciones^{23,24}. La simulación numérica del flujo sanguíneo ha indicado en estudios previos una correlación negativa entre la TC y la progresión de la placa⁸, aunque esta relación es compleja y está limitada a patrones específicos de remodelado vascular²⁵. Más recientemente, en un modelo experimental de angioplastia, Carlier et al²⁶ demostraron de modo elegante que el implante de múltiples divisores de flujo en el interior de un *stent* sobredimensionado colocado en arterias ilíacas de conejos puede atenuar el crecimiento neointimal y la respuesta inflamatoria. Estos hallazgos indican que las condiciones hemodinámicas ejercen alguna influencia en la reestenosis intra-*stent*, aunque no se puede extrapolar directamente estas conclusiones al modelo humano, ya que tiene condiciones de flujo, geometría vascular y grado de respuesta a la lesión muy diferentes.

Wentzel et al¹¹, utilizando un modelo de reconstrucción 3D similar al de este estudio, evaluaron a 14 pacientes con Wallstents implantados en las coronarias

**Fig. 3.** Distribución del grosor neointimal (eje de las y) según la división en 4 grupos de tensión de cizallamiento (cuartiles) (eje de las x).**Fig. 4.** Cambios en la tensión de cizallamiento (calculado como [valor en el seguimiento] - [valor basal tras *stent*]; eje de las y) en diferentes grupos (cuartiles) de grosor neointimal (eje de las x).

nativas. Se demostró una correlación negativa entre TC y GN en 9 casos. Los valores de R variaron entre 0,04 y 0,65 y el coeficiente beta era de $-0,08 \pm 0,10$ mm. Aunque nuestros hallazgos son concordantes con los de Wentzel et al, el impacto de la TC en la proliferación neointimal parece ser menor en el presente estudio. No obstante, es importante considerar algunas diferencias metodológicas entre estos 2 estudios. Los resultados obtenidos con *stents* autoexpandibles, como el Wallstent, son difícilmente extensibles a los *stents* expandidos con balón, más utilizados en la práctica. Los *stents* autoexpandibles producen un grado de respuesta neointimal más intenso, en parte mediado por la expansión tardía continua^{16,17}. La expansión tardía no se tuvo en cuenta en el estudio de Wentzel et al, y los investigadores utilizaron el contorno del *stent* obtenido en el seguimiento (que en general es considerablemente más grande que el medido justo después del implante), lo que probablemente llevó a subestimar la TC real en la superficie luminal.

De manera más reciente, Stone et al⁹ estudiaron 6 segmentos coronarios tratados con *stents* convencionales, también mediante simulación numérica de las condiciones fluidodinámicas y reconstrucción 3D. Las regiones con baja TC eran más propensas a la acumulación de placa y al remodelado excéntrico en los segmentos sin *stent*, pero no había correlación significativa entre la formación neointimal intra-*stent* y la TC. De nuevo, hay algunas diferencias metodológicas que pueden explicar las aparentes discrepancias entre el presente estudio y el de Stone et al, como la inclusión de las ramas de la coronaria izquierda, los métodos de estimación del flujo sanguíneo y la segmentación del grosor de placa para el análisis de correlación.

Nuestros hallazgos concuerdan con la hipótesis previa que correlaciona las condiciones de flujo y el crecimiento neointimal tras el implante del *stent*. Esta relación no parece estar presente con valores fisiológicos o altos de TC. Parece ser exclusiva para las condiciones de baja TC y el patrón observado indica la presencia de un «efecto umbral» de la TC sobre la respuesta proliferativa. Los mecanismos celulares potenciales podrían involucrar la activación de receptores de membrana que fueran sensibles a las condiciones de bajo flujo y que enviarían una señal de activación a mediadores intracelulares para favorecer la creación de tejido neointimal. El efecto último sería la normalización de las condiciones de flujo en la pared vascular a través del crecimiento hacia el interior de la luz arterial. De hecho, en este estudio, la estimación de los valores de TC a lo largo del tiempo muestra un aumento exponencial en aquellas zonas con mayor crecimiento neointimal (fig. 4). Es importante reseñar que en los 2 casos en los que no se encontró correlación alguna entre las condiciones fluidodinámicas basales y la proliferación neointimal se registraron los valores absolu-

tos más altos y más bajos, con pequeñas variaciones a lo largo del *stent* (casos 1 y 6, respectivamente; tabla 5), lo que ayuda a indicar la presencia de un umbral de TC a partir del cual empieza el estímulo a la proliferación de tejido.

Por último, en el presente estudio se pudo analizar el comportamiento de los bordes del *stent*, zonas en las que con frecuencia aparece una mayor pérdida tras angioplastia. Los resultados indican un papel similar de las variables fluidodinámicas en esta localización, con una correlación negativa débil entre la TC y la pérdida luminal.

Implicaciones

Estos hallazgos refuerzan la recomendación general de obtener una expansión correcta y uniforme de los segmentos tratados con *stent*. No obstante, las implicaciones de este estudio en cuanto a la reestenosis con los *stents* farmacoactivos disponibles en la actualidad son inciertas, ya que producen una respuesta neointimal prácticamente despreciable.

Limitaciones

La principal limitación de este estudio tiene relación con el pequeño número de casos incluidos, que está justificado por la gran complejidad del procedimiento global. Sin embargo, el gran número de puntos y el amplio abanico de TC analizados por cada coronaria atemperan esta limitación. Las coronarias estudiadas no tenían una tortuosidad importante o bifurcaciones y, además, el resultado de la angioplastia en cuanto a expansión de los *stents* se puede considerar adecuado, sin zonas de clara infraexpansión, lo que impide evaluar estas situaciones específicas. Sin embargo, la simulación matemática de la fluidodinámica en un vaso tortuoso es difícil con esta metodología porque la reconstrucción geométrica está basada en la línea central obtenida con el catéter de EIV y la presencia del dispositivo estira la arteria, neutralizando las curvas naturales observadas en la angiografía.

Finalmente, en el presente estudio no se realizó una valoración directa de la velocidad de flujo, lo que impide la estimación de los valores absolutos de TC. No obstante, los cálculos están basados en valores de velocidad comúnmente encontrados en la coronaria derecha y permiten estudiar los cambios de TC ocurridos con el tiempo en la misma arteria.

CONCLUSIONES

El presente estudio indica que la TC y la proliferación neointimal están negativamente correlacionadas. No obstante, la influencia de esta variable fluidodinámica parece ser pequeña y, además, limitada a las con-

diciones de bajo flujo. Las implicaciones de estos hallazgos en el contexto actual, con la utilización de *stents* farmacoactivos, son inciertas.

BIBLIOGRAFÍA

- Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol.* 1996;78:18-22.
- Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:267-74.
- Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, et al. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique. *Am J Cardiol.* 1999;83:1170-4.
- Edelman ER, Rogers C. Pathobiologic responses to stenting. *Am J Cardiol.* 1998;81:E4-6.
- Bauters C, Isner J. The biology of restenosis. En: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 2465-89.
- Gibson CM, Díaz L, Kandarpa K, Sacks FM, Pasternak RC, Sander T, et al. Relation of vessel wall shear to atherosclerosis progression in human coronary arteries. *Atheroscler Thromb.* 1993;13:310-5.
- Dirksen M, Van der Wal A, Van der Berg FM, Van der Loos CM, Becker AE. Distribution of inflammatory cells in atherosclerotic plaques relates to the direction of flow. *Circulation.* 1998;98:2000-3.
- Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Schuurbijs JC, Andhyiswara I, Kloet J, et al. Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries in vivo. Combining 3D reconstruction from angiography and IVUS (ANGUS) with computational fluid dynamics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2061-5.
- Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Clark ME, Sonka M, Wahle A, et al. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans. In vivo 6-month follow-up study. *Circulation.* 2003;108:438-44.
- Goicolea Ruigómez JM. Factores biomecánicos y su influencia en la función cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:121-5.
- Wentzel JJ, Krams R, Schuurbijs JC, Oomen JA, Kloet J, Van der Giessen WJ, et al. Relationship between neointimal thickness and shear stress after wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation.* 2001;103:1740-5.
- Slager CJ, Wentzel JJ, Schuurbijs JC, Oomen JA, Kloet J, Krams R, et al. True 3-dimensional reconstruction of coronary arteries in patients by fusion of angiography and IVUS (ANGUS) and its quantitative validation. *Circulation.* 2000;102:511-6.
- Eric W. Weisstein. «Finite Volume Method». From MathWorld-A Wolfram Web Resource. Disponible en: <http://mathworld.wolfram.com/FiniteVolumeMethod.html>.
- Joshi AK, Leask RL, Myers JG, Ojha M, Butany J, Ethier RS. Intimal thickness is not associated with wall shear stress patterns in the human right coronary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:2408-13.
- 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.
- Sanmartín M, Goicolea J, Alfonso F, Escaned J, Flores AA, Fernández-Ortiz A, et al. Implicaciones de la expansión tardía de los *stents* autoexpandibles sobre la respuesta neointimal: estudio seriado con ecografía intravascular. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:16-24.
- 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;82:129-34.
- Escaned J, Goicolea J, Alfonso F, Pérez-Vizcaíno MJ, Hernández 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;34:1490-7.
- Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:528-35.
- Amant C, Bauters C, Bodart JC, Lablanche JM, Grollier G, Danchin N, et al. D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation.* 1997;96:56-60.
- Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Matullo G, Colajanni E, Camilla T, et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation.* 1998;97:147-54.
- Koch W, Mehilli J, Von Beckerath N, Böttiger C, Schömig A, Kastrati A. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors and restenosis after coronary artery stenting in patients with the DD genotype of the ACE gene. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1957-61.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992;326:242-50.
- Kimura BJ, Russo RJ, Bhargava V, McDaniel MB, Peterson KL, DeMaria AN. Atheroma morphology and distribution in proximal left anterior descending artery: in vivo observations. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:825-31.
- Wentzel JJ, Janssen E, Vos J, Schuurbijs JCH, Krams R, Serruys PW, et al. Extension of increased atherosclerotic wall thickness into high shear stress regions is associated with loss of compensatory remodeling. *Circulation.* 2003;108:17-23.
- Carlier SG, Van Damme LCA, Blommerde CP, Wentzel JJ, Van Langehove G, Verheye S, et al. Augmentation of wall shear stress inhibits neointimal hyperplasia after stent implantation. Inhibition through reduction of inflammation? *Circulation.* 2003;107:2741-6.