

" PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS
Y EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL
DESPUES DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA:
ESTUDIO ANGIOGRAFICO SERIADO "

Angel R. Cequier Fillat

D. Enrique Esplugas Oliveras, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado de Medicina de la Unidad Docente de Bellvitge, Universidad de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral presentada por D. Angel R. Cequier Fillat con el título: "PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS Y EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL DESPUES DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA: ESTUDIO ANGIOGRAFICO SERIADO" para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizada bajo mi dirección.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos, en Barcelona, a 27 de Agosto de 1993.

Dr. Enrique Esplugas Oliveras

A Teresa y Alina

" PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS
Y EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL
DESPUES DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA:
ESTUDIO ANGIOGRAFICO SERIADO "

Tesis presentada por Angel R. Cequier Fillat para
optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía por la
Facultad de Medicina de la Universidad Central de Barcelona.

Barcelona, a 20 de Agosto de 1993

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa, la Dra. M^a Teresa Soler Monsó, Médico Adjunto de Anatomía Patológica del Consorci Hospitalari de Mataró. Su inestimable apoyo y estímulo durante los años en que este estudio fué realizado, así como su ayuda en la redacción del mismo han hecho posible que esta Tesis se llevara a cabo.

Al Dr. Enrique Esplugas Oliveras, Profesor de la Universidad Central de Barcelona y Jefe Clínico de la Unidad de Hemodinámica Cardíaca del Hospital de Bellvitge, por haberse hecho cargo de la dirección de esta Tesis. Fué él quien me inició en la Hemodinámica Cardíaca durante mi época de residente en Cardiología. Su capacidad profesional y organizativa, su lógica científica y el brillante ejercicio asistencial, han constituído para mí una constante e insustituible referencia.

Al Dr. Raoul Bonan, Director del Laboratorio de Cateterización Cardíaca del Instituto de Cardiología de Montreal donde este estudio ha sido realizado durante mi período como Fellow en dicho Centro. Fué él quien me introdujo en las técnicas de intervencionismo en Hemodinámica Cardíaca. Gracias a su profesionalidad, capacidad de trabajo y espíritu de observación, este estudio se ha llevado a cabo.

Al Dr. David D. Waters, Director del Centro de Investigación del Instituto De Cardiología de Montreal cuando este estudio fué realizado. Su rigor científico, espíritu crítico y conocimiento metodológico facilitaron la realización de este estudio.

Al Dr. Jaques Lespérance, Radiólogo del Instituto de Cardiología de Montreal, quien con sus conocimientos en el análisis de las lesiones coronarias y con su gran capacidad docente facilitó que este estudio pudiera realizarse.

A todos los miembros del Laboratorio de Cateterización Cardíaca del Instituto de Cardiología de Montreal por las enseñanzas, ayudas y consejos recibidos durante mi época de Fellow en dicho Centro.

A todos los miembros de la Unidad de Hemodinámica Cardíaca del Hospital de Bellvitge, especialmente a la Dra Josepa Mauri Ferré, Dr. Joan Sala Estébanez y Dr. Francisco Jara Sureda, compañeros y amigos, por todas las facilidades que me han dado en las etapas finales de la realización de esta Tesis.

A los miembros del Servicio de Cardiología del Hospital de Bellvitge, y especialmente al Dr. Carlos Gausí Gené, Jefe de Servicio del mismo, que me inició en los fundamentos de la Cardiología y que siempre ha sabido estimular mi trabajo.

INDICE

Pag.

1.-INTRODUCCION.....	1
1.1.- ANGIOPLASTIA CORONARIA TRANSLUMINAL PERCUTANEA.....	2
1.1.1.- GENERALIDADES.....	2
1.1.2.- EQUIPAMIENTO.....	3
1.1.2.1.- Catéter-guía.....	4
1.1.2.2.- Catéter-balón.....	6
1.1.2.3.- Guía de angioplastia.....	8
1.1.3.- TECNICA DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA.....	9
1.1.3.1.- Preparación.....	9
1.1.3.2.- Evaluación angiográfica pre-ACTP.....	10
1.1.3.3.- Dilatación.....	11
1.1.3.4.- Evaluación post-ACTP.....	13
1.1.4.- MECANISMO DE ACCION DE LA ANGIOPLASTIA.....	14
1.1.4.1.- Cambios patológicos precoces.....	15
1.1.4.2.- Cambios patológicos tardíos.....	15
1.1.4.3.- Mecanismos potenciales de actuación....	16
1.1.5.- INDICACIONES DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA.....	19
1.1.5.1.- Enfermedad de un vaso.....	20
1.1.5.2.- Oclusión coronaria completa.....	21
1.1.5.3.- Enfermedad multivaso.....	22
1.1.5.4.- Pontajes aortocoronarios.....	23
1.1.5.5.- Angina estable.....	24
1.1.5.6.- Angina inestable.....	25
1.1.5.7.- Infarto agudo de miocardio.....	25
1.1.6.- COMPLICACIONES DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA...30	
1.1.6.1.- Disección arterial coronaria.....	30
1.1.6.2.- Otras complicaciones.....	33
1.2.- REESTENOSIS POST-ANGIOPLASTIA CORONARIA.....	35
1.2.1.- FISIOPATOLOGIA DE LA REESTENOSIS.....	35
1.2.2.- DEFINICION DE REESTENOSIS.....	37
1.2.3.- FACTORES PREDICTIVOS DE REESTENOSIS.....	38
1.2.3.1.- Factores relacionados con el paciente..	39
1.2.3.2.- Factores relacionados con la lesión....	41
1.2.3.3.- Factores relac. con el procedimiento...42	
1.3.- PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS CORONARIA.....	43
1.3.1.- FISIOPATOLOGIA DE LA PROGRESION.....	43
1.3.1.1.- Aterosclerosis inducida experimentalmente.....	43
1.3.1.2.- Importancia de las células musculares	

lisas.....	45
1.3.1.3.- Hipótesis "Respuesta a la agresión"....	46
1.4.- EVALUACION ANGIOGRAFICA DE LAS ESTENOSIS CORONARIAS.....	48
1.4.1.- SEVERIDAD DE LAS LESIONES CORONARIAS.....	49
1.4.2.- METODOS SEMICUANTITATIVOS DE EVALUACION DE LAS LESIONES CORONARIAS.....	52
1.4.2.1.- Análisis visual.....	52
1.4.2.2.- Análisis mediante compás.....	53
1.4.3.- ANALISIS CUANTITATIVO DE LAS ESTENOSIS CORONARIAS.....	54
1.4.3.1.- Detección de contornos.....	55
1.4.3.2.- Videodensitometría.....	56
1.4.3.3.- Parámetros determinados.....	57
1.4.3.4.- Limitaciones.....	59
1.4.4.- ANALISIS CUANTITATIVO EN LA ACTP.....	61
1.4.5.- REESTENOSIS POST-ACTP Y ANALISIS CUANTITATIVO.....	63
2.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	66
2.1.- PROGRESION DE LA ATROSCLEROSIS Y ACTP.....	67
2.2.- EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ACTP.....	69
2.3.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	70
3.- MATERIAL Y METODO.....	71
3.1.- PACIENTES INCLUIDOS.....	72
3.1.1.- PROGRESION DE LA ATROSCLEROSIS Y ACTP.....	72
3.1.2.- EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ACTP..	72
3.2.- PROTOCOLO.....	74
3.2.1.- CORONARIOGRAFIA DIAGNOSTICA PRE-ACTP.....	74
3.2.2.- ANGIOPLASTIA CORONARIA.....	75
3.2.3.- SEGUIMIENTO CLINICO.....	76
3.2.4.- SEGUIMIENTO ANGIOGRAFICO.....	76
3.2.5.- ANALISIS ANGIOGRAFICO CUANTITATIVO DE LA ESTENOSIS RESIDUAL.....	77
3.2.6.- DEFINICIONES.....	80
3.2.7.- VARIABLES ANALIZADAS.....	82
3.2.8.- ANALISIS ESTADISTICO.....	83

4.- RESULTADOS.....	84
4.1.- PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS Y ACTP.....	85
4.1.1.- Seguimiento angiográfico inicial.....	87
4.1.2.- Seguimiento angiográfico tardío.....	90
4.1.3.- Progresión de la enfermedad coronaria.....	91
4.1.4.- Momentos cronológicos de reestenosis post-ACTP y progresión de la aterosclerosis.....	95
4.1.5.- Factores predictivos de reestenosis.....	98
4.1.6.- Factores predictivos de progresión.....	102
4.1.7.- Nuevas estenosis adyacentes a los segmentos dilatados.....	104
4.2.- EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ACTP.....	107
4.2.1.- Variabilidad del sistema de análisis cuantitativo.....	109
4.2.2.- Seguimiento angiográfico.....	120
4.2.3.- Grupo "reducción" y grupo "no reducción".....	128
4.2.4.- Factores predictivos de la reducción en la estenosis residual.....	135
5.- DISCUSION.....	140
5.1.- PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS Y ACTP.....	141
5.1.1.- Reestenosis versus progresión de la enfermedad coronaria.....	141
5.1.2.- Factores predictivos de reestenosis y de progresión.....	144
5.1.3.- Consideraciones fisiopatológicas.....	145
5.1.4.-)Acelera la angioplastia la aterosclerosis?..	145
5.1.5.- Limitaciones del estudio.....	147
5.1.6.- Implicaciones clínicas.....	147
5.2.- EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ACTP.....	149
5.2.1.- Variabilidad del método de análisis cuantitativo.....	149
5.2.2.- Estudios comparativos.....	151
5.2.3.- Mecanismo de la reducción a largo plazo de la estenosis residual post-ACTP.....	153
5.2.4.- Factores predictivos de la reducción a largo plazo de la estenosis residual post-ACTP...	158
6.- CONCLUSIONES.....	160
6.1.- PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS Y ACTP.....	161
6.2.- EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ACTP.....	161

7.- BIBLIOGRAFIA.....163

1. - INTRODUCCION

1.1. ANGIOPLASTIA CORONARIA TRANSLUMINAL PERCUTANEA (ACTP)

1.1.1. GENERALIDADES

La angioplastia transluminal (incremento de la luz de un vaso estenótico empleando un catéter intravascular) fué concebida e inicialmente desarrollada por Dotter y Judkins en 1964 (1). En su descripción inicial, una guía era avanzada a través de una estenosis arterial aterosclerótica, lo que permitía el avance de dilatadores rígidos cada vez de mayor diámetro. De esta forma se producía una mejoría en el diámetro de la luz estenótica.

Aunque esta técnica parecía claramente efectiva en arterias periféricas, la necesidad de introducir dilatadores de gran calibre a través de una punción arterial y las elevadas fuerzas de rozamiento que esta técnica aplicaba sobre la placa aterosclerótica limitaron su aplicación clínica.

En 1974, Andreas Gruentzig modificó esta técnica reemplazando el dilatador rígido por un balón hinchable montado en un pequeño catéter (2). Este sistema era introducido percutáneamente con un mínimo traumatismo

arterial, cruzaba con facilidad las estenosis y podía ser hinchado con suficiente presión para incrementar el diámetro de la luz estenótica.

En 1977, tras una serie de experiencias en animales, en cadáveres y en arterias coronarias de pacientes sometidos a cirugía coronaria, Gruentzig y cols. aplicaron la técnica de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) a arterias coronarias de pacientes (3). Mejorías posteriores en el equipamiento y en la técnica han condicionado un espectacular incremento en los últimos años del número de angioplastias realizadas. Además, como consecuencia de los constantes avances que se producen, la seguridad, predictibilidad y durabilidad del procedimiento probablemente mejoraran, con lo que las indicaciones de ACTP pueden aún incrementarse en un próximo futuro.

1.1.2. EQUIPAMIENTO

Un sistema para la realización de angioplastias coronarias consta de 3 componentes: a) Un catéter-guía que facilita un acceso estable al ostium coronario de la arteria a dilatar y que permite el avance de todo el sistema de dilatación; b) Un catéter-balón lleno de medio de contraste radiológico líquido para realizar la dilatación y c) Una guía que facilita el avance del catéter-balón dentro de la arteria coronaria (Fig. 1). Diferentes avances tecnológicos

dan lugar a continuas modificaciones del sistema, aunque básicamente las características de los diferentes componentes quedan descritas a continuación:

1.1.2.1. Catéter-guía.- Es un componente básico en la realización de una angioplastia. El típico catéter tiene un diámetro externo de 8-9 Fr (2.7 - 3 mm) y una luz interna teflonada de 1.7 a 2.3 mm. Los catéteres-guía corrientemente utilizados tienen formas similares a las curvas clásicas de los catéteres Judkins y Amplatz, aunque existen diferentes tipos para las angioplastias realizadas en situaciones especiales o por el acceso braquial. Para ejercer su función correctamente, el catéter-guía debe entrar y apoyarse selectivamente en el ostium del vaso a dilatar, sin ocluir el flujo de entrada de sangre. Aunque ello se consigue casi rutinariamente al realizar angioplastias en la arteria coronaria izquierda, la oclusión ostial de la coronaria derecha era un problema muy frecuente hasta la introducción de catéteres diseñados con agujeros laterales que permiten la perfusión de la coronaria a pesar de ocluir completamente el ostium.

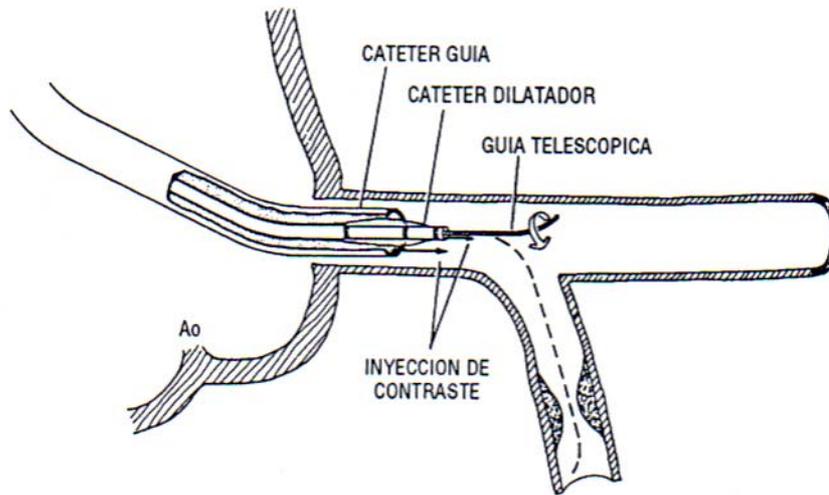


Fig. 1.- Esquema que ilustra los tres componentes utilizados en la realización de una angioplastia coronaria: el catéter-guía colocado en el ostium coronario, el catéter de dilatación situado en el tronco de la coronaria izquierda y la guía de angioplastia que inicia su entrada en el vaso con la lesión.

El catéter-guía permite la inyección de contraste radiológico dentro del vaso a dilatar para visualizar la trayectoria del mismo y para facilitar el avance de la guía y la colocación del catéter de dilatación. Otra importante función es servir de soporte adecuado para que el catéter-balón pueda cruzar la estenosis a dilatar. Este soporte se produce gracias a la propia estructura rígida del catéter, al apoyo que consigue en la pared aórtica opuesta y a la canalización selectiva del catéter dentro del ostium

coronario. La correcta elección de la forma y tamaño de un catéter-guía es básica para reducir la manipulación de la guía y del catéter-balón con lo que se facilita la realización del procedimiento disminuyendo la posibilidad de complicaciones. Es aconsejable utilizar catéteres-guía con su extremo distal blando, relativamente atraumático para minimizar el riesgo de lesión ostial.

1.1.2.2. Catéter-balón.- Los catéteres-balón para dilatación coronaria han experimentado una radical evolución desde 1977. Mientras que los originales catéteres de Gruentzig estaban diseñados con un segmento de guía fijada permanentemente a la punta del catéter, virtualmente casi todos los catéteres-balón desde 1982 han empleado un sistema de guía móvil que se extiende en toda la longitud del catéter de dilatación. Este sistema fué inicialmente descrito por Simpson et al (4).

El catéter-balón debe tener una luz central interna de calibre suficiente para permitir un movimiento libre de la guía en su interior. Existe la posibilidad de medir por esta luz y desde la punta del catéter de dilatación la presión coronaria distal (5) o de inyectar pequeñas cantidades de contraste para visualizar el lecho coronario distal. Un segundo aspecto del catéter de dilatación es su "perfil". El "perfil" está definido como el diámetro mínimo del orificio a través del cual el catéter-balón deshinchado puede pasar.

Originalmente los catéteres de dilatación tenían un "perfil" de 1.5 mm, mientras que el "perfil" de los actuales tiene 1 mm o incluso 0.5 mm (6).

Otra propiedad importante que deben tener los catéteres-balón es la capacidad para adaptarse a las curvas de los vasos y avanzar a través de segmentos tortuosos. Ello debe conseguirse sin perder la rigidez que se requiere para forzar el paso a través de las estenosis. La característica más importante de un catéter-balón es la posibilidad de ser hinchado con precisión hasta alcanzar un diámetro definido. Existen catéteres-balón que pueden mantener su diámetro original incluso a presiones de hinchado muy elevadas. Esta propiedad puede permitir la dilatación de estenosis través o calcificadas sin provocar una sobredistensión de los segmentos adyacentes a la lesión. Existen catéteres-balón que cumplen esta serie de especificaciones con diámetros de hinchado de 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 y 4 mm, para dilatar estenosis situadas en arterias de diferentes tamaños.

1.1.2.3. Guía de angioplastia.- El sistema original de guía móvil diseñado por Simpson empleaba una guía cubierta de teflón de 0.018-inch. que podía moverse libremente a través del interior del catéter de dilatación. Si durante el procedimiento era necesario cambiar la dirección de la guía, el catéter-balón tenía que ser retirado, la punta de la guía modificada y todo el sistema tenía que ser reintroducido de

nuevo (4). Las guías utilizadas en la actualidad están diseñadas específicamente de forma que combinan una punta blanda, una correcta visibilidad radiológica y un adecuado control de giro, por lo que la guía puede situarse en ramificaciones arteriales secundarias y progresar a través de segmentos estenóticos tortuosos. Estas propiedades se obtienen actualmente con guías de un diámetro que oscila entre 0.014 y 0.018-inch (0.3-0.5 mm). Existen guías de mayor longitud (300 cms) que permiten el intercambio y posterior avance de catéteres de dilatación de diferentes tamaños sin necesidad de retirar la guía. De esta forma se elimina la posibilidad de entrar en un trayecto subintimal que potencialmente conlleva el paso de una guía de angioplastia a través de una lesión recién dilatada.

Un sistema diferente, denominado Monorail, permite el intercambio de catéteres a través de una guía de longitud normal. Esta ventaja se consigue debido a que estos catéteres están diseñados de forma que la entrada de la guía se realiza por la parte distal del catéter, de manera idéntica al sistema estándar, pero la salida se produce a 18 cms de la parte distal. La guía no ocupa, por tanto, todo el interior del catéter de dilatación sino únicamente los 18 últimos centímetros distales. De esta forma puede conseguirse el desplazamiento y la posibilidad de extracción del catéter de dilatación sin movilización de la guía y sin necesidad de su extensión.

1.1.3. TECNICA DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA

Aunque una angioplastia coronaria tiene un aparente parecido a la realización de un cateterismo cardíaco diagnóstico, el procedimiento es indudablemente más complejo y entraña un riesgo significativamente superior (7). Por tanto, la ACTP debe ser realizada únicamente por personal experimentado y en un medio en el que el soporte de la cirugía coronaria esté disponible. Una serie de normas han sido establecidas (8) en relación al grado de entrenamiento requerido por el personal que inicia o que debe seguir realizando angioplastias coronarias.

1.1.3.1. Preparación.- En la realización de una ACTP, el paciente debe prepararse de forma similar a la requerida en la realización de un procedimiento de cirugía cardíaca, sobre todo si la angioplastia se realiza sobre una o varias estenosis de las que depende una cantidad de miocardio importante.

El paciente debe estar en ayunas. Desde un mínimo de 24 horas antes del procedimiento debe estar bajo tratamiento con un antagonista del calcio y con aspirina. Este régimen se administra para prevenir la posibilidad de un espasmo coronario y para disminuir la agregabilidad plaquetaria en las zonas donde el endotelio ha sido denudado como

consecuencia del trauma de la dilatación. Se ha demostrado que la administración previa de aspirina reduce la incidencia de complicaciones agudas que pueden aparecer en la realización de angioplastias coronarias (9).

Al inicio del procedimiento se administran entre 10.000 y 15.000 unidades de heparina. Aunque inicialmente se administraba de forma rutinaria Dextrano, en la actualidad dicho preparado no se indica en muchos centros debido a la falta de datos experimentales respecto a su eficacia y a la mayor incidencia de efectos secundarios o de reacciones alérgicas que produce.

1.1.3.2. Evaluación angiográfica pre-angioplastia.- La ACTP puede efectuarse por vía femoral o braquial (10). Es aconsejable obtener una vía venosa central para administrar fármacos o colocar un electrocatéter en caso de que sea necesario.

Inicialmente se obtienen angiogramas coronarios usando catéteres diagnósticos o mediante el propio catéter-guía. El catéter-guía debe manipularse con mayor precaución que los catéteres diagnósticos convencionales. Las inyecciones coronarias deben repetirse tras la administración de 0.2 mgrs de nitroglicerina intracoronaria para descartar que un espasmo coronario sea un componente significativo de la estenosis a dilatar y para minimizar la aparición de espasmos a lo largo del procedimiento.

Esta angiografía sirve también para evaluar cualquier cambio potencial en la apariencia angiográfica de la lesión desde el cateterismo diagnóstico previo. Asimismo permite la selección de las proyecciones angiográficas que ofrecen una visualización óptima de la estenosis a dilatar y de las ramificaciones vecinas sin la existencia de superposiciones.

1.1.3.3. Dilatación.- Tras la angiografía basal, el catéter-guía se sitúa a nivel del ostium coronario. A través de una llave especial de tres pasos se introduce la guía de ACTP sola o con el catéter-balón ya montado sobre la misma. Esta llave permite la manipulación de la guía manteniendo al mismo tiempo el control sobre la presión arterial y la simultánea inyección de contraste para opacificar la arteria y facilitar el avance de la guía.

La guía se avanza por el vaso estenótico cruzando la lesión y se sitúa en la parte más distal del mismo. Una vez contrastada la correcta situación de la guía, se avanza el catéter-balón a lo largo de la guía hasta cruzar la estenosis. El balón se sitúa en el centro de la lesión, gracias a un punto radiopaco situado en el centro del mismo que facilita la correcta situación a nivel de la estenosis. Alcanzado este punto, el balón es hinchado progresivamente hasta que asume una forma cilíndrica. En algunos casos, en los momentos iniciales del hinchado, el balón muestra una morfología en reloj de arena como consecuencia de la

constricción que la estenosis ejerce sobre el mismo. Esta imagen se resuelve espontáneamente en la mayor parte de casos cuando se obtiene una adecuada presión de distensión.

Los catéteres-balón utilizados actualmente toleran presiones de hinchado de 12-14 atmósferas a las que la morfología cilíndrica del balón casi siempre es obtenida. Sin embargo, en las estenosis elásticas, la pared arterial tiende a retroceder parcialmente una vez que el balón se ha deshinchado. Dependiendo de la apariencia angiográfica del segmento dilatado, del gradiente de presión transestenótico residual (medido entre el catéter-guía y el extremo distal del catéter de dilatación) y de la condición clínica del paciente, puede ser necesario prolongar o repetir los hinchados (11) o cambiar el balón inicial por uno de mayor tamaño.

Al contrario que las estenosis elásticas (usualmente excéntricas (12)), las estenosis rígidas través o calcificadas pueden ser resistentes a la expansión producida con las presiones convencionales, necesitando presiones mas elevadas. En cualquier caso es casi siempre posible reducir la severidad de una estenosis al menos un 20 %.

1.1.3.4. Evaluación post-angioplastia.- En la actualidad la medida del gradiente residual es un parámetro discutible de eficacia final de una ACTP, debido a que dicha medida está influida por la presencia del catéter de

dilatación en la estenosis y por la pequeña dimensión del orificio del catéter-balón (5). De forma similar, teniendo en cuenta la excentricidad y mala definición de la luz inmediatamente después de la ACTP (13), la severidad angiográfica de la estenosis residual puede ser difícil de precisar. Mientras una completa normalización angiográfica de la luz del vaso es la finalidad ideal de una ACTP, debe siempre considerarse que la utilización de balones excesivamente grandes o con presiones de hinchado elevadas puede dar lugar a importantes disecciones coronarias con una elevada incidencia de oclusiones agudas o subagudas (14,15).

Una vez conseguida una adecuada dilatación, se retira el catéter-balón dentro del catéter-guía, dejando la guía situada a nivel de la parte distal del vaso. Se realizan inyecciones angiográficas para analizar el resultado de la dilatación. Si el resultado se considera óptimo se retira la guía y se efectúan los últimos controles angiográficos.

La conducta habitual es retirar los introductores cuando el efecto de la heparina ha desaparecido (habitualmente a las 4 horas). En el caso de un resultado subóptimo, de la presencia antes de la angioplastia de una imagen sugestiva de trombo en la zona a dilatar, o cuando existe una disección residual moderada o importante post-angioplastia (16), se aconseja mantener la heparinización del paciente durante 18-24 horas, retirando los introductores más tarde. Además del beneficio de la

anticoagulación prolongada, este enfoque permite una rápida reevaluación y tratamiento del paciente si ocasionalmente desarrolla dolor anginoso o cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia (16).

Tras retirar los introductores, el paciente debe guardar cama 18-24 horas. Se aconseja dar de alta al paciente bajo tratamiento con aspirina, nitritos y un antagonista del calcio.

1.1.4. MECANISMO DE ACCION DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA

Son limitadas las observaciones morfológicas e histológicas realizadas en arterias coronarias de pacientes que han sido sometidos a ACTP (17-22). Estas observaciones pueden ser divididas en 2 categorías: 1) Cambios observados precozmente (\leq 30 días) después de la angioplastia y 2) Cambios observados tardíamente ($>$ de 30 días).

1.1.4.1. Cambios patológicos precoces.- Diferentes autores han descrito los cambios morfológicos observados en las arterias coronarias dentro de los 30 días después del procedimiento. Block et al (17) inicialmente describió que en 2 pacientes que habían sido sometidos a angioplastia se observaban fisuraciones de la placa aterosclerótica en la zona dilatada. Waller et al (22) observó que en cada

paciente se evidenciaba fractura, fisuración o ruptura intimal con diferentes grados de penetración en la media. En algunos casos la afectación de la media era localizada, aunque en otros era mucho más extensa. No documentó en ninguno de los casos ruptura de la adventicia. En los pacientes sometidos a ACTP durante la fase aguda de un infarto de miocardio y que han recibido tratamiento trombolítico se ha descrito que, junto con las alteraciones enumeradas, se observa frecuentemente la presencia de hemorragia intraluminal y en la pared (23).

1.1.4.2. Cambios patológicos tardíos.- En algunos casos la evaluación histológica realizada en áreas donde se ha efectuado una ACTP no muestra datos morfológicos diferenciales en comparación a otras áreas de la misma o de otra arteria en el mismo paciente (18,20). Estos hallazgos sugieren que el retroceso elástico de una placa concéntrica o excéntrica sobredilatada puede ser un fenómeno frecuente. Por el contrario, en otros casos y tardíamente en el sitio de la angioplastia, se observa una estructura particular (24): una capa externa compuesta de tejido conectivo hipocelular (placa aterosclerótica), y una capa interna compuesta de células musculares lisas y fibroblastos junto a una matriz intersticial basófila (proliferación fibrosa intimal).

1.1.4.3. Mecanismos potenciales de actuación.- La ACTP probablemente no tiene un único mecanismo de actuación, sino que puede actuar potencialmente por una serie de mecanismos, individual o conjuntamente:

1.- Compresión de la placa: Dotter y Judkins (1) en su descripción inicial, así como Gruentzig (25) atribuyeron el mecanismo de la ACTP a una redistribución y compresión de la placa aterosclerótica. Se creía que el hinchado del balón dentro de la estenosis comprimía los componentes de la placa contra la pared arterial produciendo un incremento de la luz del vaso. Sin embargo, la gran mayoría de las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias de humanos están compuestas de tejido fibrocolágeno denso con cantidades variables de depósitos cálcicos y con una menor cantidad de lípidos intra y extracelulares. Son placas "duras" por lo que es poco probable que la compresión de la placa juegue un papel importante en el mecanismo de acción de la angioplastia. Por el contrario, éste es el mecanismo probable de la ACTP realizada en las lesiones ateroscleróticas inducidas experimentalmente.

2.- Fractura de la placa: Datos de modelos experimentales (26,27), estudios necrópsicos (28) y análisis patológicos (17,19) sugieren que el principal mecanismo de la ACTP en humanos es debido a la ruptura o fisuración de la

placa aterosclerótica que produce el balón de dilatación. Estas fracturas de la placa se extienden desde la íntima y con diferentes longitudes hacia el interior de la placa, incrementando el diámetro del vaso y creando canales adicionales para el flujo sanguíneo (29). El propio proceso de curación a nivel de la zona de la angioplastia también puede aumentar el tamaño de la luz.

3.- Fractura de la placa, despegamientos de la íntima y disección localizada de la media: Waller et al (22) describe que la fractura de la placa, los despegamientos de la íntima y la disección localizada de la media son el principal mecanismo de la ACTP. La obtención de un incremento inicial en la luz y el mantenimiento de un área aumentada requiere la creación de fracturas intimaes profundas con fisuraciones o disecciones localizadas que se extienden a la media.

4.- Distensión de la zona de la pared sin placa: Un mecanismo adicional de la ACTP, sobre todo en el caso de lesiones excéntricas, parece ser la expansión de los segmentos de la pared en los que no existe placa aterosclerótica (212,30). El hinchado del balón de angioplastia sobre la placa excéntrica puede expandir o distender el segmento arterial normal contralateral y no producir o producir un mínimo daño sobre la placa. La

expansión de la pared normal puede inicialmente producir un incremento en el diámetro luminal coronario, pero algunos días o semanas más tarde la relajación gradual de este segmento distendido reducirá la luz coronaria hacia el estado existente antes de la dilatación (29).

5.- Distensión y compresión: Un último mecanismo que se ha atribuido a la angioplastia es la combinación de la distensión del vaso con una mínima o moderada compresión de la placa. En estos casos un balón de ACTP de mayor dimensión que el vaso puede expandir completamente el segmento coronario si está concéntricamente estenótico y si la placa está compuesta principalmente de material fibrocolágeno (29).

1.1.5. INDICACIONES DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA

Como consecuencia de los avances producidos en el equipamiento y en la técnica, las indicaciones de realización de la ACTP en los pacientes con cardiopatía isquémica han evolucionado progresivamente. Teniendo en cuenta que, en muchos casos, el facultativo que establece la indicación es el mismo que el que realiza el procedimiento, una serie de premisas deben ser consideradas en el momento de establecer una indicación de angioplastia coronaria:

a) Debe existir una justificación clínica y anatómica para la revascularización.

b) Las lesiones a dilatar deben ser anatómicamente factibles de ser tratadas con un nivel razonable de seguridad y de probabilidad de éxito.

c) La angioplastia debe compararse favorablemente (o como mínimo de forma similar) a otras opciones terapéuticas como la cirugía coronaria o el tratamiento médico.

El proceso de evaluación de un paciente para ser candidato a la realización de una ACTP engloba un conocimiento clínico, fisiopatológico y técnico complejo. Los siguientes puntos son indicaciones de realización de una ACTP, aunque hay que considerar que en muchos de los casos debe realizarse un enfoque individualizado de cada uno de los pacientes.

1.1.5.1. Enfermedad de un vaso.- Cuando en 1979 se estableció el Registro del NHLBI, se consideraron como candidatos para angioplastia los pacientes que mostraban angina refractaria al tratamiento médico, se documentaba objetivamente la presencia de isquemia miocárdica y anatómicamente presentaban enfermedad de un vaso con lesiones accesibles al equipo de angioplastia entonces

existente (31,32). Las lesiones consideradas apropiadas para ACTP eran normalmente proximales, de poca longitud, subtotales, concéntricas y no calcificadas.

Aunque estos criterios continúan identificando a pacientes con una tasa elevada de éxito, la modificaciones que se han producido en el equipamiento y en la técnica han permitido la aplicación segura y efectiva de la ACTP en lesiones con anatomía menos ideal. Las guías existentes y los catéteres de menor "perfil" han permitido la realización de angioplastias en segmentos más distales y afectados difusamente por la aterosclerosis. El uso rutinario de hinchados prolongados a baja presión ha permitido la dilatación de lesiones excéntricas (33) y se han diseñado catéteres especiales (34) para dilatar estenosis situadas en segmentos arteriales curvos que tienen una mayor predisposición a la aparición de disecciones.

1.1.5.2. Oclusión coronaria completa.- Actualmente algunos vasos completamente ocluidos, en pacientes con síntomas de isquemia miocárdica como consecuencia de la existencia de miocardio aún viable e irrigado por una circulación colateral insuficiente o inadecuada, pueden ser dilatados con éxito. Para evitar disecciones o perforaciones vasculares, una serie de guías especiales pueden ser usadas para poder ejercer una presión determinada a nivel del muñón de la oclusión hasta que se produce la entrada en el canal

vascular. Una vez que la guía se ha situado en la parte distal del vaso, la lesión puede ser cruzada por el catéter-balón y dilatada convencionalmente. El porcentaje de éxito de la ACTP en vasos totalmente ocluidos es mas bajo que el de la angioplastia realizada en vasos estenóticos convencionales (35), ya que muchos procedimientos fallidos son consecuencia de la imposibilidad de cruzar la obstrucción con la guía.

La mayor tasa de éxitos se obtienen en segmentos ocluidos cortos, en oclusiones recientes y cuando existe un túnel de entrada a la oclusión angiográficamente visible (36). Sin embargo, debido a las características diferentes de la lesión y como consecuencia del flujo competitivo procedente de las colaterales distales a la obstrucción, las oclusiones totales dilatadas tienen una elevada incidencia de reestenosis (35,36).

1.1.5.3. Enfermedad multivaso.- Teniendo en cuenta el progresivo incremento en las tasas de éxito de la angioplastia realizada en pacientes con enfermedad de un vaso, la extensión de las indicaciones de la ACTP a los pacientes con afectación de varios vasos parece lógica.

Existen una serie de situaciones donde probablemente esta justificada la indicación de la angioplastia en pacientes con multivaso. En pacientes con un elevado riesgo o con contraindicaciones quirúrgicas puede estar indicado la

dilatación de la arteria responsable de la isquemia. En pacientes con síndromes isquémicos agudos refractarios y de edad avanzada la dilatación de la lesión responsable de la clínica puede estar justificada (37). En pacientes en shock cardiogénico en la fase aguda de un infarto de miocardio se ha demostrado que la dilatación efectiva de la arteria responsable del infarto condiciona una importante mejoría en el pronóstico inicial y a largo plazo (38,39).

En la actualidad una serie de estudios randomizados se están desarrollando para evaluar de forma controlada la eficacia de la ACTP en comparación a la cirugía coronaria de revascularización en pacientes con enfermedad multivaso (40). Indudablemente, los pacientes coronarios con enfermedad difusa y aquellos con estenosis significativas del tronco común de la coronaria izquierda deben ser tratados con cirugía de revascularización (41).

1.1.5.4. Pontajes aortocoronarios.- Más del 50 % de los pacientes que han sido sometidos a cirugía coronaria con puentes de vena safena mostrarán en los 10 años siguientes una oclusión completa o una estenosis severa en dicho pontaje. Por el contrario, los puentes de arteria mamaria interna tienen una mejor evolución a largo plazo, aunque algunos de ellos desarrollan estenosis significativas, particularmente en la anastómosis distal. Sin embargo, los pacientes que han sido sometidos a cirugía coronaria pueden

desarrollar nuevas lesiones ateroscleróticas o progresar en lesiones preexistentes, tanto en vasos pontados como en vasos no pontados. Por toda esta serie de causas, los pacientes intervenidos pueden presentar recurrencia de la sintomatología. La reintervención conlleva un riesgo quirúrgico elevado en comparación a una intervención inicial. Con la progresiva expansión de la ACTP, algunos de estos pacientes pueden ser manejados en la actualidad mediante angioplastias realizadas sobre los pontajes afectados o sobre los vasos nativos. Las estenosis de pontajes de safena que aparecen dentro del primer año de la cirugía son frecuentemente secundarias a hiperplasia intimal y responden muy adecuadamente al balón de dilatación (42). Por el contrario, las lesiones que aparecen más tardíamente y que son causadas por aterosclerosis difusa tienen una superior tendencia a fragmentarse durante la dilatación y a embolizar en el lecho coronario distal (43). Hay que considerar además que las venas safenas dilatadas tienen una alta incidencia de reestenosis (superior al 40 %), particularmente si las estenosis contienen una gran cantidad de trombo. Los puentes con arteria mamaria interna son generalmente mucho más resistentes a la aterosclerosis. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan estenosis a nivel de la anastómosis arteria mamaria-arteria nativa. Se ha demostrado que estas lesiones pueden dilatarse eficazmente (44).

Cuando se plantee la indicación de angioplastia en un paciente con cirugía coronaria previa debe considerarse que en el caso de requerir una intervención urgente por complicación de la angioplastia, la fibrosis mediastínica y el riesgo de lesionar los puentes situados en la parte anterior prolongarán el tiempo requerido para la realización de la cirugía (45). Este aspecto, junto a la frecuente presencia de enfermedad multivaso y de alteraciones en la función ventricular, incrementa de forma marcada el riesgo de la angioplastia en estos pacientes.

1.1.5.5. Angina estable.- El grupo inicial de pacientes seleccionados para ACTP fueron pacientes con angina estable pero refractaria al tratamiento médico y con anatomía coronaria adecuada. Ocasionalmente pueden ser candidatos a angioplastia pacientes con mínima sintomatología pero con anatomía ideal. Recientemente un estudio randomizado ha comparado la eficacia de la angioplastia coronaria en comparación al tratamiento médico en un grupo de pacientes con enfermedad de un vaso (46). Los autores concluyen que la ACTP ofrece una remisión mas rápida y mas completa de la sintomatología aunque con un mayor coste económico.

1.1.5.6. Angina inestable.- Este grupo de indicación probablemente forma la proporción mas importante de pacientes que son sometidos a ACTP. Para facilitar el rápido

tratamiento de estos pacientes, en algunos casos (angina refractaria) la angioplastia se realiza en la misma sesión que el cateterismo diagnóstico. La incidencia de complicaciones que potencialmente pueden presentarse cuando la angioplastia se realiza en pacientes con angina refractaria es marcadamente superior a la angioplastia realizada electivamente en pacientes menos inestables (47).

1.1.5.7. Infarto agudo de miocardio.- Dependiendo del momento de realización de la angioplastia con respecto al inicio del IAM, la angioplastia recibe diferentes denominaciones.

1.- ACTP Directa, Primaria o Inmediata: Es la angioplastia realizada en la fase aguda del IAM, en el momento de realizar el diagnóstico y antes de administrar el tratamiento trombolítico. Cuatro estudios han evaluado de forma controlada la eficacia de este tipo de ACTP en comparación al tratamiento trombolítico habitual (48-51). Estos estudios concluyen que la ACTP Directa es mas efectiva que el tratamiento trombolítico respecto a la restauración de la permeabilidad de la arteria responsable del infarto, reducción de la incidencia de reinfarto o isquemia recurrente y reducción de la mortalidad en los pacientes de riesgo elevado. Son contradictorios los datos respecto a su eficacia en la preservación de miocardio. La limitación

principal de este tipo de angioplastia es la falta de practicabilidad por el problema logístico. Diferentes estudios observacionales en el subgrupo de pacientes con IAM y shock han demostrado que si la ACTP consigue repermeabilizar la arteria responsable del IAM precozmente el pronóstico de estos pacientes mejora de manera espectacular (38,39).

2.- ACTP Inmediata post-trombolisis: Es la angioplastia realizada inmediatamente después de haber administrado el trombolítico. Su finalidad es reducir la estenosis residual significativa que tras una trombolisis eficaz presentan una proporción importante de pacientes.

Tres estudios controlados (TAMI (52), ECSG (53) y TIMI IIA (54)) han demostrado que este tipo de ACTP realizado rutinariamente post-trombolisis no mejora la recuperación global o segmentaria de la contractilidad, se asocia a una mayor incidencia de complicaciones procedurales y no reduce la incidencia de reoclusión o reinfarto. Por tanto, la realización de una ACTP inmediatamente post-trombolisis no está indicada de forma rutinaria en los pacientes con IAM.

3.- ACTP de Rescate: Es la angioplastia realiza en la fase aguda o subaguda del IAM en los pacientes en que se demuestra que el trombolítico no ha conseguido repermeabilizar la arteria responsable del IAM.

No existen estudios que de forma controlada hayan evaluado la eficacia de este tipo de ACTP. Un metaanálisis de varios estudios observacionales (55) sugiere que si la ACTP de Rescate consigue repermeabilizar la arteria responsable del IAM, el pronóstico de dichos pacientes es similar al de los pacientes en los que el tratamiento trombolítico es inicialmente eficaz. Por el contrario, el hecho de no repermeabilizar con la ACTP la arteria responsable del IAM, condiciona una elevada mortalidad.

El problema estratégico de este tipo de ACTP es la dificultad en identificar precozmente y con métodos no invasivos los pacientes en los que el tratamiento trombolítico no ha sido inicialmente eficaz.

4.- ACTP Diferida post-trombolisis: Es la angioplastia realizada sistemáticamente en la fase subaguda del IAM (18-72 horas después de administrar el trombolítico) con la finalidad de reducir la estenosis residual de la lesión responsable del IAM.

Dos estudios (TIMI IIB (56) y SWIFT (57)) han evaluado la eficacia de este tipo de ACTP en comparación al tratamiento conservador habitual. Estos estudios concluyen que la realización de una ACTP profiláctica sistemáticamente post-trombolisis condiciona un pronóstico similar a la realización de un tratamiento conservador con una estrategia intervencionista clínicamente dirigida.

5.- ACTP Electiva: Es la angioplastia realizada fuera de la fase aguda y subaguda del IAM. Se denomina selectiva cuando su indicación se realiza por la existencia de isquemia espontánea o inducida. Si la lesión responsable del IAM es la causante de la isquemia y es técnicamente abordable, la indicación de angioplastia parece evidente. La conveniencia o no de realizar ACTP electiva de forma rutinaria en los pacientes post-trombolisis que muestren lesiones significativas en la arteria responsable del IAM no ha sido evaluado de forma controlada.

Existe probablemente otra indicación potencial para la realización de ACTP en los pacientes post-trombolisis. Estudios recientes (58) indican que el pronóstico a largo plazo de los pacientes con IAM que han sido sometidos a tratamiento trombolítico está determinado principalmente por el estado de la función ventricular residual. Asimismo el grado de permeabilidad de la arteria responsable del IAM influye de forma determinante en la supervivencia a largo plazo en estos pacientes. La supervivencia está marcadamente reducida en los pacientes en los que la arteria persiste ocluída en comparación a los pacientes en los que dicha arteria está permeable.

Estudios publicados recientemente (59) han demostrado que la evolución de los volúmenes del ventrículo izquierdo

en los pacientes post-IAM tiene una clara relación con el grado de estenosis residual de la arteria responsable del IAM. Asimismo la contractilidad regional de la zona infartada puede mejorar de forma significativa si se repermeabiliza la arteria responsable del IAM, o si se reduce su estenosis residual mediante ACTP, aunque ésta se realice tardíamente en relación al momento del IAM (60). Estos datos pueden sugerir que posiblemente un subgrupo de pacientes post-trombolisis (pacientes con IAMs extensos en los que se demuestre la existencia de miocardio viable) pueden mejorar su pronóstico mediante la realización de una angioplastia sobre la arteria responsable del infarto.

1.1.6. COMPLICACIONES DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA

Como un tipo específico de cateterismo cardíaco, la ACTP presenta inicialmente el mismo riesgo que potencialmente tienen los procedimientos cardíacos invasivos (7). En comparación con los catéteres convencionales de diagnóstico, el mayor diámetro del catéter-guía de angioplastia puede producir con mayor frecuencia lesiones en la parte proximal de la arteria coronaria. De manera similar, el avance subselectivo de las guías de angioplastia y de los catéteres de dilatación pueden dar lugar a lesiones vasculares si son manipulados con agresividad. Sin embargo, las complicaciones más frecuentes que puede presentar la

angioplastia coronaria están en relación con problemas que se localizan en la zona de dilatación (61).

1.1.6.1. Disección arterial coronaria.- Aunque la disección en una placa aterosclerótica puede estar producida por un intento repetitivo de intentar pasar la guía de angioplastia a través de una luz estenótica tortuosa, la mayor parte de las disecciones son el resultado de la "lesión controlada" que se induce al efectuar el hinchado del catéter-balón a nivel de la estenosis (62,63). Por esta razón, en animales de experimentación o en modelos de cadáver (62) casi siempre son encontradas disecciones localizadas en las zonas dilatadas. Estas disecciones son detectadas angiográficamente en aproximadamente la mitad de los pacientes inmediatamente post-angioplastia (64). Cuando estas disecciones son mínimas, no progresivas, y no interfieren con el flujo anterógrado hacia el vaso distal, generalmente no tienen ninguna traducción clínica. Estudios angiográficos realizados a las 6 semanas de la angioplastia demuestran una completa curación del segmento donde se localiza la disección, aunque se han descrito ocasionalmente formaciones aneurismáticas en la zona de la disección (65).

Por el contrario, si las disecciones son progresivas e importantes, pueden interferir con el flujo anterógrado y dar lugar a una oclusión completa del segmento dilatado, en minutos u horas después de la dilatación. Esta situación es

consecuencia, en la mayor parte de casos, de la compresión que las estructuras disecadas ejercen sobre la verdadera luz (66), aunque también pueden contribuir la superposición de material trombótico o plaquetario, o una vasoconstricción sobre el segmento dilatado. Esta secuencia puede ser solucionada en muchos pacientes mediante la administración de nitroglicerina intracoronaria y mediante redilataciones repetidas o prolongadas que intenten sellar la disección. Si es imposible reabrir el vaso ocluido y si esta situación se acompaña de isquemia miocárdica importante, debe plantearse la realización de cirugía urgente de revascularización coronaria. Aproximadamente un 3 % de los pacientes en los que se intenta una angioplastia necesitan cirugía coronaria urgente por complicaciones (61,66-68). Aunque el pronóstico de la cirugía coronaria de urgencia por ACTP fallida es favorable, la mortalidad quirúrgica (6%) y la incidencia de infarto peroperatorio (50 %) son significativamente más elevados que cuando dicho procedimiento se realiza de forma electiva (68).

Las complicaciones derivadas de la oclusión coronaria aguda y la realización de cirugía coronaria de urgencia, son los principales contribuyentes a la mortalidad de la angioplastia realizada de forma electiva. Dicha mortalidad oscila entre 0.3 % y el 0.6 % (67).

En algunos subgrupos específicos de pacientes (con daño miocárdico extenso previo o actual, enfermedad multivaso,

gran cantidad de miocardio dependiente de la lesión a dilatar, o con cirugía coronaria previa) la mortalidad relacionada con la ACTP puede ser más elevada, por lo que durante el procedimiento deberá requerirse la necesidad de un "stand-by" quirúrgico absoluto o la disponibilidad inmediata de balón de contrapulsación.

En la actualidad, una serie de nuevas tecnologías están disponibles en los laboratorios de intervencionismo coronario para tratar las complicaciones derivadas de la angioplastia (soporte percutáneo cardiopulmonar, "stents", etc).

1.1.6.2. Otras complicaciones.- Una serie de complicaciones adicionales han sido descritas. La embolización de alguno de los componentes de la placa es un fenómeno muy infrecuente (43), aunque en pacientes con infarto agudo de miocardio o con angina inestable puede producirse la embolización de material trombótico adherido previamente a la estenosis (69).

La oclusión de una rama que se origina en el segmento estenosado se ha documentado en un 14 % de los vasos afectados cuando se realiza la ACTP del vaso principal (70). Si la rama es pequeña, frecuentemente este hecho no tiene ninguna repercusión clínica. Por el contrario, si la rama es importante, ésta debe protegerse mediante la introducción de

una guía y deben realizarse dilataciones simultáneas o secuenciales de ambos vasos (técnica del "kissing balloon"). Para ello, por tanto, se requiere la introducción de 2 guías de angioplastia y de dos catéteres de dilatación.

La perforación de una arteria coronaria como consecuencia de la manipulación con una guía rígida ocurre muy infrecuentemente y no necesariamente tiene importantes consecuencias. La ruptura de una arteria coronaria como consecuencia de la utilización de un balón de un diámetro excesivo, puede dar lugar a taponamiento cardíaco. Se han descrito muertes como consecuencia de esta complicación (71).

La fibrilación ventricular ocurre con una incidencia menor al 1 % de los procedimientos (67), y principalmente aparece como consecuencia de la realización de dilataciones con producción de isquemia muy prolongadas. La fragmentación o ruptura de material ha sido descrito en un porcentaje mínimo de pacientes.

1.2. REESTENOSIS POST-ANGIOPLASTIA CORONARIA

Aunque los aspectos técnicos de la ACTP han evolucionado espectacularmente, de forma que lesiones complejas pueden ser tratadas con tasas de éxito y de seguridad aceptables, la recurrencia de la estenosis post-angioplastia (reestenosis) sigue siendo su mayor limitación. A pesar de una extensa investigación básica, animal y clínica dirigidas hacia este problema, no se ha conseguido desarrollar hasta el momento ninguna terapéutica preventiva.

1.2.1. FISIOPATOLOGIA DE LA REESTENOSIS

La placa aterosclerótica primaria contiene una mezcla compleja de células musculares lisas, tejido fibroso y colesterol. Por el contrario, las lesiones reestenóticas son de naturaleza mucho más fibrosa, con pocos depósitos de

colesterol. A excepción de la diabetes, ningún otro de los clásicos factores de riesgo coronario parece que ejercen una influencia importante en el proceso de la reestenosis (72). Asimismo, esta diferencia en la composición de la placa puede explicar lo infrecuente que el infarto agudo de miocardio aparece como forma de presentación de la reestenosis. La naturaleza fibrosa de la lesión reestenótica parece proteger a la estenosis contra la fisuración y la ruptura de la placa. Una serie de factores pueden influir en la aparición de reestenosis post-angioplastia (72).

Un factor importante en determinados casos de reestenosis es el retroceso elástico del vaso que se produce en la zona previamente distendida por la dilatación. Otro factor es la activación del sistema hemostático que se produce durante la angioplastia, lo que condiciona la adhesión y agregación plaquetaria, la formación de trombina y la puesta en marcha de eventos mediados por la fibrina. Un último factor es la estimulación de la proliferación de las células musculares lisas. Esta estimulación se realiza por los factores de crecimiento generados en el proceso inflamatorio y trombótico que aparece después del traumatismo producido en la pared del vaso por el balón de dilatación. El grado en el que cada uno de estos mecanismos participa en el proceso de reestenosis en un determinado paciente no puede ser delimitado en la actualidad (72).

1.2.2. DEFINICION DE REESTENOSIS

No existe consenso respecto a la mejor definición de reestenosis post-angioplastia. La Tabla I describe las definiciones mas comúnmente utilizadas. Sin embargo, el criterio elegido dependerá de la finalidad de la aplicación.

Tabla I.- Definiciones de reestenosis utilizadas más frecuentemente.

1.- Incremento ≥ 30 % en el grado de estenosis durante el seguimiento, en comparación a la estenosis existente inmediatamente post-angioplastia.

2.- Estenosis inicial post-angioplastia < 50 % que aumenta en la angiografía de seguimiento a ≥ 70 %.

3.- Pérdida ≥ 50 % de la mejoría obtenida mediante la angioplastia en el grado de estenosis.

4.- Estenosis post-angioplastia $<$ al 50 % que aumenta en la angiografía de seguimiento hasta una severidad \geq al 50 %.

5.- Disminución del diámetro mínimo de la lesión durante el seguimiento de > 0.72 mm en relación a la estenosis existente inmediatamente post-angioplastia.

En estudios en los que se evalúe la biología de la reestenosis, será preferible una medida continua del grado de obstrucción luminal (porcentaje de estenosis o diámetro luminal mínimo), ya que cualquier progresión de la estenosis reflejará el proceso de interés, independientemente de si es alcanzado o no el umbral de obstrucción definido previamente como reestenosis (72). Además, una medida continua ofrece un

poder estadístico superior para detectar influencias en el pronóstico y en el tratamiento.

Sin embargo, cuando la principal finalidad sea una decisión clínica, una medida binaria de reestenosis (reestenosis presente o ausente) proporcionará una información mucho más relevante (72,73).

1.2.3. FACTORES PREDICTIVOS DE REESTENOSIS

Los factores predictivos de reestenosis pueden ser divididos en tres categorías basados en sus posibles mecanismos. Los factores en relación al paciente son característicos del mismo y están presentes sistémicamente por lo que afectan al riesgo de reestenosis en todas las lesiones dilatadas. Estos factores probablemente influyen a través de un mecanismo general de incremento en la proliferación de las células musculares lisas, incremento en la formación de trombos o a través de una anormal arquitectura del vaso sanguíneo que da lugar a un retroceso elástico. Los factores en relación a la lesión son específicos de una determinada lesión e influyen de forma independiente en el riesgo de reestenosis, incluso para lesiones múltiples en el mismo paciente. Por último, los factores relacionados con el procedimiento se refieren a métodos utilizados en la técnica de angioplastia para reducir el grado de estenosis.

1.2.3.1. Factores relacionados con el paciente.-

Algunas variables específicas del paciente están aparentemente asociadas con un mayor riesgo de reestenosis. En un metaanálisis reciente de diferentes estudios (72) se objetivó que el sexo masculino, el antecedente de hipertensión arterial, el hábito tabáquico continuado, la diabetes y la angina inestable eran variables asociadas a una mayor incidencia de reestenosis (Tabla II). Un estudio reciente (74) ha demostrado que el único predictor clínico independiente por el análisis multivariado fué la severidad de la angina.

Tabla II.- Factores predictivos de reestenosis relacionados con el paciente. Conclusiones de un metaanálisis de diferentes estudios (72).

Factor	Nº de ptes	Relación de Probabilidad	Límites de Confianza
Sexo masculino	4310	1.42	(1.21-1.65)
HTA	971	1.29	(0.99-1.69)
Continuar fumando	160	1.96	(1.04-3.69)
Diabetes	2245	2.15	(1.60-2.91)
Angina inicial	1511	1.52	(1.22-1.91)
Angina < 6 meses	625	1.67	(1.20-2.33)
Angina variante	451	2.73	(1.76-4.23)

HTA= hipertensión arterial; ptes= pacientes.

El efecto de los lípidos sobre la incidencia de reestenosis es controvertido. Bergelson et al (75) objetivó una importante relación entre múltiples medidas basales de lípidos (HDL, LDL, Apolipoproteínas A y B) y el riesgo de reestenosis. En un estudio adicional (76) se objetivó que los niveles elevados de lipoproteína-a analizados durante el seguimiento se asociaron a la aparición de reestenosis. Sin embargo, otros estudios (76,77) no documentan relación alguna entre los valores basales de lípidos y la presencia de reestenosis. Incluso uno de los estudios (77) ha descrito un riesgo disminuido de reestenosis en pacientes con niveles totales de colesterol elevados.

Algunos estudios han presentado datos preliminares de la relación entre diferentes parámetros del sistema fibrinolítico y la aparición de reestenosis. Un estudio ha demostrado que en los pacientes que desarrollan reestenosis se observa un incremento de los niveles de activador-inhibidor-1 del plasminógeno en el momento del procedimiento, mientras que en los pacientes sin reestenosis los niveles basales de dicho parámetro eran bajos (78).

Se ha documentado una extraordinaria tasa de reestenosis (81%) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con hemodiálisis tras haber sido sometidos a angioplastia coronaria (79). Este estudio no identifica si el principal factor predictivo de reestenosis es la propia diálisis o son las anomalías metabólicas asociadas a insuficiencia renal.

1.2.3.2. Factores relacionados con la lesión.- Una serie de factores han sido identificados como predictores de reestenosis relacionados con la lesión. Aunque datos obtenidos por metaanálisis de diferentes estudios (Tabla III) sugieren una modesta diferencia entre arterias (72), resultados de un estudio reciente realizado mediante análisis cuantitativo de las lesiones indican que no parecen existir diferencias significativas en cuanto a la incidencia de reestenosis entre las diferentes arterias o entre los distintos segmentos de las mismas (80).

Tabla III.- **Factores predictivos de reestenosis relacionados con el vaso dilatado. Conclusiones de un metaanálisis de diferentes estudios (72).**

Factor	Nº de ptes	Relación de Probabilidad	Límites de Confianza
Vaso			
Desc. anterior	1928	1.38	(1.14-1.68)
Safena	2420	1.30	(1.04-1.62)
Localiz. proximal	332	1.40	(0.84-2.34)

En comparación a las arterias nativas, los pontajes venosos tienen una alta incidencia de reestenosis post-angioplastia (38 % - 54 %) (81-83). Asimismo si las estenosis están localizadas proximalmente en el pontaje, la posibilidad de reestenosis es mayor en comparación a las estenosis situadas en la parte media o distal del mismo (83). Dentro de las arterias nativas, la localización ostial

(84) y las angioplastias realizadas sobre oclusiones completas (85) tienen una mayor tasa de reestenosis. La lesión residual post-CTPA parece ser un importante determinante de la aparición de reestenosis, incluso cuando otros factores son considerados mediante análisis multivariado (86-89). Resultados recientes del estudio M-HEART (90) han identificado 5 variables relacionadas con la lesión como factores predictivos independientes de reestenosis en el análisis multivariado: localización de la estenosis, porcentaje de estenosis pre-CTPA, longitud de la estenosis, diámetro de la arteria adyacente y severidad de la estenosis post-CTPA. La longitud de la estenosis y el porcentaje de estenosis residual post-angioplastia fueron los únicos factores independientes relacionados con la presencia de reestenosis en el reciente estudio de Montreal, realizado mediante análisis cuantitativo (74).

1.2.3.3. Factores relacionados con el procedimiento.-

En la actualidad, el impacto de la modificación de las variables del procedimiento (tiempo y presión de hinchado, relación diámetro del balón empleado/diámetro de la arteria dilatada) es desconocido. Se ha sugerido que el menor riesgo de reestenosis se asocia a aquellas angioplastias en las que se produce una menor cantidad de trauma vascular (72). En consecuencia, la obtención del mayor diámetro posible con la menor estenosis residual y produciendo el mínimo daño

vascular son los factores que probablemente se asociaran a una menor incidencia de reestenosis post-angioplastia.

1.3. PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS CORONARIA

1.3.1. FISIOPATOLOGIA DE LA PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS

Una serie de investigaciones realizadas en los últimos años han clarificado los constituyentes específicos celulares que participan en la formación y desarrollo de las lesiones ateroscleróticas en humanos. La impronta grasa es la primera lesión de la aterosclerosis, ya encontrada en niños, y caracterizada por ser microscópicamente plana, rica en lípidos y constituida principalmente por macrófagos y músculo liso (91). Por el contrario, la placa fibrosa, que es la representación de varias formas de aterosclerosis avanzada, está formada por una cantidad importante de células musculares lisas rodeadas por una matriz de tejido conectivo y con un contenido variable de lípidos intra y extracelulares (92). Esta lesión está cubierta por una densa capa fibrosa de músculo liso y de tejido conectivo.

1.3.1.1. Aterosclerosis inducida experimentalmente.- En la aterosclerosis inducida experimentalmente, la acumulación

de macrófagos subendoteliales constituye el primer estadio de la formación de la impronta grasa, de características similares a la observada en humanos (91). Esta impronta grasa se extiende por una unión continua y gracias a la migración subendotelial de monocitos que llegan a convertirse en macrófagos. La impronta grasa también aumenta por una gradual acumulación de células musculares lisas que desde la media migran dentro de la íntima y que también acumulan lípidos (93). Tras unos meses de niveles elevados de colesterol plasmático, se empiezan a separar las uniones entre algunas células endoteliales a nivel de las ramificaciones y de las bifurcaciones. En algunos casos, las células endoteliales se retraen de tal forma que los macrófagos y el tejido conectivo subyacente son expuestos directamente a la circulación. Esta situación proporciona oportunidades para que se produzca la adherencia y agregación plaquetaria y se desarrolle una trombosis mural. Posteriormente a nivel de estas zonas se objetiva la presencia de lesiones proliferativas avanzadas constituidas principalmente por células musculares lisas. Se ha demostrado que existe una correlación entre la velocidad de aumento de los niveles de colesterol, el nivel máximo de colesterol alcanzado, la duración de dicho incremento, y los cambios celulares observados con el desarrollo de las lesiones proliferativas (93,94).

Estos estudios animales han proporcionado una base para

la comprensión de la secuencia de interacciones celulares que preceden al desarrollo de las lesiones de aterosclerosis. Estas investigaciones demuestran la importancia de las interacciones precoces entre los monocitos y un endotelio posiblemente ya alterado. En la hipercolesterinemia, la acumulación de los monocitos/macrófagos, seguida por un número variable de células musculares lisas forman las denominadas "foam cells" dentro de las improntas grasas. Estos estudios ayudan a explicar la predisposición de algunas improntas grasas para formarse en ramificaciones y bifurcaciones, donde las propiedades reológicas del flujo sanguíneo pueden alterar el endotelio y dar lugar a la formación de lesiones proliferativas avanzadas.

1.3.1.2. Importancia de las células musculares lisas.-

Las células musculares lisas pueden ser encontradas tanto en las improntas grasas como en las placas fibrosas. Es el tipo celular predominante en las placas fibrosas y su proliferación es el principal evento que determina el grado de extensión de las placas y la posible aparición de sintomatología. Junto a su capacidad de multiplicación, las células musculares lisas pueden formar gran cantidad de matriz de tejido conectivo (95) y pueden acumular lípidos. Las células musculares lisas pueden responder a una serie de factores quimiotácticos. Su capacidad para migrar dentro de

la íntima en respuesta a estímulos específicos representa una importante característica en relación a la forma en que estas células se acumulan en las lesiones de aterosclerosis.

1.3.1.3. La hipótesis "respuesta a la agresión" (92).-

Una de las consecuencias más comunes de la agresión al endotelio vascular es la pérdida de células endoteliales individuales seguida de una sustitución, relativamente rápida, por células vecinas. El resultado final será una agresión no denudativa. Si las células endoteliales están en contacto con niveles elevados de lípidos, puede producirse un rápido intercambio de colesterol dando lugar a discretas alteraciones en la viscosidad de la membrana plasmática de las células endoteliales, incrementando la adhesión de monocitos. Una vez que los monocitos se han unido y han penetrado entre las células endoteliales, se sitúan subendotelialmente y liberan sustancias que producen una disfunción endotelial.

Si los macrófagos subendoteliales son activados, pueden ser capaces de formar y secretar sustancias quimioattractivas y mitógenas que estimulan la acumulación de células musculares lisas en la íntima arterial. Las alteraciones de la superficie endotelial favorecen interacciones con las plaquetas, las cuales se adhieren, cambian de forma y se extienden y degranulan bajo la exposición de la trombina, de los macrófagos o del tejido conectivo expuesto. Estas

modificaciones dan lugar a la liberación de una serie de factores de crecimiento. Por tanto, la lesión endotelial puede producir la liberación de factores de crecimiento de uno o de varios de estos tres orígenes (endotelio, macrófagos y plaquetas). Los quimioattractivos originados en las plaquetas, en el endotelio o en los macrófagos pueden atraer células musculares lisas desde la media hacia el interior de la íntima y ayudar en la proliferación de alguna de estas células en el desarrollo de la respuesta aterosclerótica.

En algunos casos, probablemente no es necesario que exista retracción o exposición del subendotelio para que se desarrolle la placa aterosclerótica. La activación del endotelio o de los macrófagos puede ser un estímulo suficiente para proporcionar una respuesta mitogénica en las células musculares lisas.

1.4. EVALUACION ANGIOGRAFICA DE LAS ESTENOSIS CORONARIAS

La cardiopatía isquémica es la consecuencia de la afectación de las principales arterias coronarias epicárdicas por el proceso aterosclerótico. Aunque se ha comprobado que la isquemia miocárdica puede ser secundaria a alteraciones en los pequeños vasos (96-98) o a anomalías específicas en la liberación del oxígeno al miocardio (99,100), la cardiopatía isquémica puede ser explicada en la gran mayoría de pacientes por la existencia de obstrucciones ateroscleróticas severas en las principales arterias epicárdicas.

Más de 30 años después de su introducción (101), la arteriografía coronaria selectiva (coronariografía) sigue siendo la exploración básica en la evaluación de los pacientes con cardiopatía isquémica. Las indicaciones de su realización en las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria están perfectamente establecidas (102). La coronariografía proporciona una detallada información anatómica, permitiendo determinar la extensión y severidad de la enfermedad coronaria y facilitando la evaluación pronóstica y de las potenciales opciones terapéuticas. Desde que en 1977 Andreas Gruentzig realizó la primera angioplastia coronaria transluminal percutánea (25) se ha

demostrado que esta técnica es eficaz en el tratamiento de determinados pacientes con cardiopatía isquémica (103). Datos recientes indican que en los últimos años el número de ACTPs realizadas en nuestro país ha experimentado un crecimiento casi exponencial (104). En consecuencia, se ha producido un cambio de orientación en la función de los laboratorios de cateterismo cardíaco, desde un enfoque diagnóstico hacia un intervencionismo terapéutico. Por este hecho, la evaluación de la severidad de las lesiones coronarias de una forma precisa y reproducible ha adquirido una importancia básica.

1.4.1. SEVERIDAD DE LAS LESIONES CORONARIAS

Convencionalmente el grado de obstrucción de las arterias coronarias se ha evaluado mediante el porcentaje de reducción en el diámetro de la luz del vaso (% de estenosis). Su determinación se realiza comparando el diámetro en el punto de máxima reducción de la luz con respecto al diámetro del vaso en las zonas adyacentes consideradas como normales (102,105,106). Una estenosis coronaria se considera como significativa cuando produce, como mínimo, una reducción del 50%-70% del diámetro de la luz (105,106).

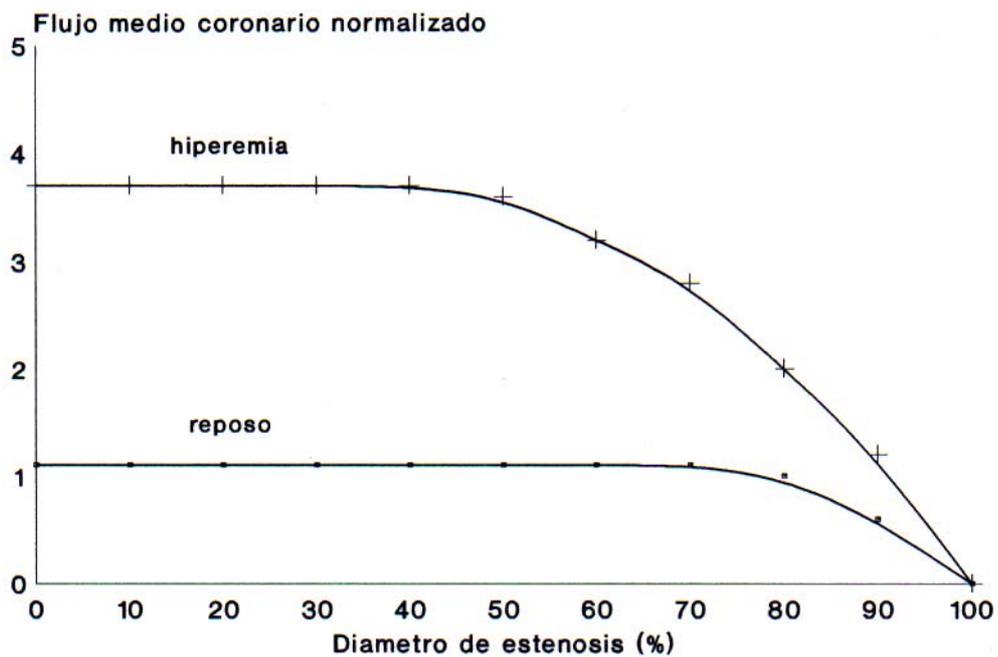


Figura 2.- Relación entre el porcentaje de estenosis de una arteria coronaria y las modificaciones que condiciona en el flujo coronario, en situación de reposo (parte inferior) y en hiperemia (parte superior). En reposo, el flujo coronario no se modifica hasta que la severidad de la estenosis llega a comprometer el 75 % del diámetro de la luz del vaso. En contra, en estado de hiperemia, el flujo coronario ya empieza a reducirse cuando la estenosis alcanza una severidad del 45 %.

Existe una dependencia entre el grado de severidad de una estenosis coronaria y el flujo sanguíneo que atraviesa dicha lesión (107,108) (Fig. 2). En condiciones de reposo, una estenosis progresiva en una arteria epicárdica no causa una reducción proporcional en el flujo coronario. Dicho flujo permanece relativamente constante hasta el momento en que el área de la luz del vaso llega a estar marcadamente disminuida, situación en la cual se produce una brusca reducción en el flujo sanguíneo (107,108). Sin embargo, en condiciones de hiperemia, la misma arteria coronaria puede mostrar disminuciones importantes en su flujo con grados mucho menos severos de estenosis (107,108). Independientemente del método usado para medir la severidad de una de estenosis, el concepto de reducción del diámetro del 50% ha sido clínicamente revelante y extensamente utilizado (109).

Un aspecto adicional a considerar en la evaluación de las lesiones coronarias es la influencia que las estenosis secuenciales y la propia longitud de la lesión ejercen sobre la relación estenosis/flujo coronario. Las resistencias al flujo de estenosis situadas en serie son aditivas y no están determinadas únicamente por la estenosis más severa (108). De forma similar el efecto hemodinámico de una estenosis es más marcado a medida que la lesión aumenta de longitud (110).

1.4.2. METODOS SEMICUANTITATIVOS DE EVALUACION DE LAS LESIONES CORONARIAS

La evaluación semicuantitativa de las estenosis coronarias se realiza fundamentalmente por 2 métodos:

1.4.2.1. Análisis visual.- La inspección visual de la coronariografía ha sido tradicionalmente el método empleado para valorar la severidad clínica de la aterosclerosis coronaria. A pesar de que la interpretación visual puede no reflejar la importancia fisiológica de las estenosis coronarias (111-113), las decisiones terapéuticas, en la mayor parte de casos, siguen estando determinadas por la valoración de la severidad de las lesiones mediante la estimación visual.

El análisis visual muestra una importante variabilidad inter e intra-observador (114-116) y ofrece una mala correlación cuando se compara con métodos computarizados de análisis de las lesiones (117). Asimismo, estudios necrópsicos han demostrado importantes discrepancias entre el análisis visual de las estenosis mediante la coronariografía y la severidad anatómica de las mismas en corazones post-mortem (118,119). Grondin et al (120) observó que en los pacientes que fallecían después de la cirugía, la enfermedad coronaria era más extensa de la que inicialmente se había apreciado en la evaluación visual de la coronariografía.

Característicamente la evaluación visual tiende a sobreestimar las estenosis más severas y a subestimar las lesiones más moderadas o las no significativas (117). Su variabilidad para la determinación del porcentaje de estenosis es de \pm 8-14% (117). En relación a la ACTP, el análisis visual sistemáticamente sobreestima el porcentaje de estenosis pre-ACTP y subestima la estenosis residual post-ACTP (121-123).

1.4.2.2. Análisis mediante compás.- Un método alternativo, simple y de fácil aplicación clínica es el empleo de un compás (caliper) manual o electrónico. Aunque presenta limitaciones comunes al análisis visual, su variabilidad en la cuantificación de la severidad de las lesiones es aceptablemente baja y situada en un rango intermedio entre el análisis visual y los métodos de análisis computarizado (117). Con respecto a la evaluación del porcentaje de estenosis su variabilidad es de \pm 6 % (117). La utilización de lentes para magnificar la imagen parece aumentar la precisión en la realización de las mediciones (124), aunque lógicamente no corrige el error debido a la divergencia del campo de rayos X. La digitalización previa de las imágenes mejora la reproducibilidad intra e inter-observador (125). Este método sobreestima las estenosis no críticas y subestima las estenosis más severas (126).

1.4.3. ANALISIS CUANTITATIVO DE LAS ESTENOSIS CORONARIAS

Una serie de hechos pueden explicar la baja precisión de los análisis semicuantitativos: a) Las lesiones ateroscleróticas coronarias son casi siempre excéntricas (127,128) por lo que pueden aparecer severamente estenóticas en una proyección y mínimamente estenóticas en otra. b) Los segmentos coronarios que parecen normales angiográficamente pueden tener aterosclerosis intimal o dilataciones aneurismáticas post-estenóticas (129). c) Los segmentos normales pueden incluir ramificaciones que dificultan su selección como referencia (130). d) La estimación visual, por la limitación de su capacidad para discriminar opacidades, puede no detectar lesiones excéntricas que únicamente producen una disminución en la radioopacidad de la zona (131). e) Los márgenes de la columna intraluminal de contraste son siempre borrosos por causas inherentes a la resolución de los fotogramas y como consecuencia del movimiento de las arterias coronarias por la contracción cardíaca (131).

Bajo estas premisas, la utilización de métodos que de manera objetiva puedan cuantificar con precisión y reproducibilidad el grado de severidad de las lesiones coronarias parece por tanto justificado. Se ha demostrado que los sistemas de análisis coronario cuantitativo (ACC)

disminuyen la variabilidad intra e interobservador (125,132), tienen una mayor precisión en la definición de las dimensiones coronarias in vitro (133) e in vivo (134), y son predictores del significado hemodinámico de las estenosis con razonable precisión y reproducibilidad (134-136).

Desde que en 1977, Brown et al (137) describió un método cuantitativo para la evaluación del grado de estenosis, se han realizado múltiples estudios con la finalidad de obtener un método efectivo en la cuantificación de las coronariografías. En la actualidad existen principalmente 2 técnicas de ACC:

1.4.3.1. Detección de contornos.- Esta técnica se realiza mediante una medición computarizada de las dimensiones de la luz del vaso usando algoritmos de detección de contornos y comparando el diámetro "normal" del vaso respecto al diámetro de la estenosis (132,138). Para la aplicación de esta técnica se requiere inicialmente la digitalización de la imagen realizándose posteriormente un trazado automático o semiautomático de los contornos de la lesión. Generalmente se emplea el catéter angiográfico como elemento de escala para determinar el diámetro absoluto de la luz del vaso (139).

Para medir la dimensión absoluta de una estenosis coronaria se requieren 2 proyecciones aunque no

necesariamente ortogonales entre sí. Sin embargo, si únicamente se desean conocer cambios en la severidad de la estenosis como consecuencia de intervenciones mecánicas o farmacológicas, se pueden conseguir evaluaciones excelentes con proyecciones en un solo plano (138). Factores que pueden limitar la precisión de esta técnica son (140): a) presencia de ramificaciones o entrecruzamientos de los vasos en el área de la estenosis, b) existencia de densidades de fondo variables y c) bordes del vaso mal definidos como consecuencia de los movimientos cardíacos o por inyecciones de contraste inadecuadas.

1.4.3.2. Videodensitometría.- Mediante esta técnica se evalúa el grado de estenosis coronaria realizando un análisis computarizado de los cambios en la densidad de contraste producidos por la estenosis en el vaso (141,142). Como consecuencia de la reducción en el área transversal, la cantidad relativa de contraste en las regiones estenóticas es inferior y esta disminución es detectada como una región de mayor densidad óptica. Técnicas computarizadas evalúan el grado de estenosis como consecuencia de este cambio en densidad, proporcionando una medida tridimensional del área seccional de la lesión (140). Esta técnica tiene limitaciones similares al método de detección de contornos, aunque tiene la ventaja de necesitar únicamente una sola proyección para determinar el área relativa de una estenosis

excéntrica (143). Asimismo, parece proporcionar una medida más precisa de las estenosis que el método de detección de contornos (144).

1.4.3.3. Parámetros determinados.- Los parámetros con posibilidad de ser evaluados por cada uno de los sistemas de ACC son variables. Sin embargo, los más comúnmente analizados son el diámetro luminal mínimo (DLM) o diámetro mínimo de la estenosis, el diámetro de referencia y el porcentaje de estenosis (Fig 3). Dependiendo del sistema de ACC utilizado otras dimensiones coronarias pueden ser evaluadas: diámetro luminal medio, longitud de la estenosis, área de obstrucción, simetría de la estenosis, área de la placa (Fig. 3), ángulos de entrada y salida de la estenosis (145) o rugosidad de la lesión (146). Algunos sistemas permiten algoritmos de cálculos de los gradientes de presión transestenóticos o del flujo coronario de reserva (143).

Sin embargo, el DLM absoluto es el parámetro preferido para describir los cambios observados en la severidad de una lesión como resultado de una intervención, siendo su medición altamente reproducible (147,148). No obstante, el porcentaje de estenosis sigue siendo el parámetro más utilizado clínicamente en la evaluación individualizada de los pacientes. Su medición requiere indicar una posición de referencia cuya selección está condicionada por una serie de factores que pueden incrementar la variabilidad de la

evaluación. Una aterosclerosis difusa originará posiblemente una subestimación de la severidad de la estenosis (143) mientras que la presencia de ectasias proximales dificultará claramente la elección del segmento de referencia (149,150). Esta variabilidad puede ser reducida si se calculan medidas promedio de longitudes largas. Algunos sistemas determinan automáticamente el teórico diámetro de referencia como una interpolación sobre longitudes específicas pre y post-estenosis (143).

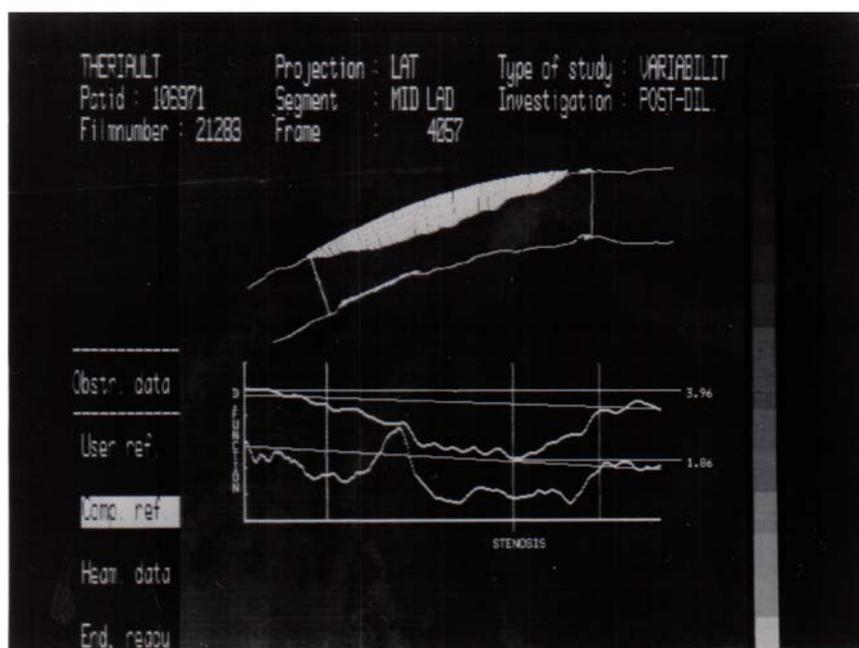


Figura 3.- Evaluación cuantitativa de la severidad de una estenosis post-angioplastia medida por el sistema de análisis CAAS. Detección automática de contornos y análisis densitométrico del segmento medio de la descendente anterior de un paciente inmediatamente después de una angioplastia coronaria. El área blanca es la medida de la "placa

aterosclerótica" y está definida por la diferencia entre el contorno actual de la luz, detectado por la computadora, y el contorno de referencia reconstruido. La curva superior de la gráfica muestra la función del diámetro del vaso, mientras que la curva inferior se refiere a la función del área densitométrica. (De Cequier A, Esplugas E. Métodos en la evaluación angiográfica de las estenosis coronarias. Clin Invest Arteriosclerosis 1991; 3: 125).

1.4.3.4. Limitaciones.- Las principales limitaciones de los sistemas de ACC son su elevado coste y los posibles errores que pueden inducir si las imágenes no son obtenidas en condiciones óptimas (134). Deben seguirse una serie de normas en la obtención de imágenes y en la selección de fotogramas para la realización de los análisis (Tabla IV) . Asimismo, los estudios angiográficos comparativos planteados para evaluar el efecto de intervenciones mecánicas o farmacológicas deben realizarse bajo una serie de premisas (Tabla V). Todos los sistemas de ACC requieren la inversión de tiempo para el tratamiento, análisis y evaluación de las imágenes (134). La variabilidad de estos sistemas es de ± 0.10 mm en la evaluación del diámetro absoluto y del ± 3 % en la evaluación del porcentaje de estenosis (138) compitiendo favorablemente con los otros métodos respecto a su utilización con finalidad clínica o investigacional.

Tabla IV.- Normas en la obtención de imágenes y en la selección de fotogramas para la realización de análisis coronarios cuantitativos (ACC).

Obtención de imágenes

a) Seleccionar la proyección que sea lo más perpendicular posible al eje longitudinal del segmento a evaluar (es suficiente una proyección bien seleccionada).

b) La proyección elegida debe mostrar la lesión de interés lo más claramente posible (no necesariamente la que muestra la estenosis con mayor severidad).

c) Diafragmar adecuadamente pero considerando que la punta del catéter (si se toma como escala de referencia) quede incluida en el fotograma y lo más cerca posible al segmento a analizar. No emplear catéteres contruidos con nylon ni catéteres de tamaño 5F o 6F.

d) Centrar el segmento a analizar para disminuir el impacto de la distorsión.

e) Evitar superposición de ramas o de otras estructuras.

f) Adquirir las imágenes en inspiración profunda.

g) Conseguir una opacificación máxima y homogénea del segmento de interés un mínimo de 2 ciclos cardíacos sucesivos.

Selección de fotogramas

a) Elegir siempre un fotograma en telediástole y cuando el segmento a evaluar esté estacionario.

b) Evitar fotogramas si hay problemas obvios de revelado.

c) Evitar fotogramas en los que la región de interés muestre una apariencia moteada.

d) Elegir marcas anatómicas (bifurcaciones) para definir los puntos de inicio y final de los segmentos a analizar para minimizar el problema de los análisis no idénticos.

Tabla V.- Normas en la realización y análisis de estudios angiográficos comparativos.

a) Registro preciso de los parámetros radiológicos (proyecciones, intensificador, distancias focales, factores de exposición, etc), de forma que la coronariografía posterior se efectúe exactamente en las mismas condiciones.

b) Idéntico régimen basal de fármacos vasodilatadores en los 2 estudios.

c) Administración de nitroglicerina inmediatamente antes de la realización del estudio angiográfico.

d) Utilización del mismo tipo de contraste angiográfico.

e) Selección de un catéter que proporcione un elevado contraste de imagen.

f) Medida del tamaño real del catéter inmediatamente después del cateterismo.

1.4.4. ANALISIS CUANTITATIVO EN LA ANGIOPLASTIA CORONARIA

El balón de angioplastia al ser hinchado sobre el segmento coronario estenótico produce una serie de alteraciones morfológicas en la luz y en la pared arterial: denudación endotelial con rápida acumulación de plaquetas y fibrina (26,151), dehiscencia o ruptura de la íntima y de la placa (26,62,152), disecciones longitudinales (21), expansión o ruptura de la media (26,62,151) y dilatación aneurismática de la media y de la adventicia (62). Como consecuencia, una serie de hallazgos angiográficos son detectados inmediatamente post-ACTP (19,21,153):

opacificación no homogénea a nivel del segmento dilatado, irregularidades de la luz, formación aneurismática localizada, dilatación o expansión de la pared y disecciones de mayor o menor severidad. Asimismo, la falta de homogeneidad perivascular es un hallazgo común post-ACTP cuyo mecanismo no es totalmente conocido (21).

Estas modificaciones implican unos cambios morfológicos irregulares, excéntricos y asimétricos que en teoría limitan de forma importante el método de detección de contornos para el análisis cuantitativo de la lesión post-ACTP (13,154). El análisis densitométrico basado en el concepto de que la densidad óptica de contraste es proporcional al área seccional (141,154) debería ser más adecuado. Sin embargo, los resultados de diferentes estudios que han comparado ambos métodos en la evaluación cuantitativa de las estenosis inmediatamente post-ACTP son conflictivos. Mientras que algunos autores documentan una buena correlación entre ambos tipos de análisis (155-157), otros muestran importantes discrepancias (13,122,147). Junto a las alteraciones morfológicas, una serie de problemas funcionales pueden explicar estos hallazgos: a) Distorsión del vaso que interfiere con la mezcla del contraste radiológico y de la sangre (158). b) Incremento en la turbulencia del flujo coronario post-ACTP (158). c) Modificación del diámetro de referencia por la dilatación (21,157) y d) Vasoconstricción (159) o vasodilatación flujo dependiente (160) que en

ocasiones se produce post-ACTP. Por el contrario, la correlación entre el análisis por detección de contornos y el análisis densitométrico es excelente en la evaluación de estenosis pre (13,122,155-157) y a largo plazo post-ACTP (155).

Un problema adicional en la cuantificación post-ACTP es la presencia de disección. Dependiendo de la severidad angiográfica de la misma, el análisis será diferente (161). Si no hay una separación evidente entre la luz coronaria y la extravasación, la disección debe incluirse en el análisis de la luz. Por el contrario, si la extravasación está claramente separada de la luz, la disección no debe incluirse en el análisis. La determinación de áreas por análisis videodensitométrico, en presencia de disecciones angiográficas importantes, es predictora de la aparición de complicaciones inmediatas post-ACTP (162).

1.4.5. REESTENOSIS POST-ANGIOPLASTIA Y ANALISIS CUANTITATIVO

Debido a que ninguno de los test no invasivos tiene una sensibilidad y una especificidad adecuada para la detección de reestenosis (163), la coronariografía sigue siendo el examen básico para el estudio de reestenosis. Aunque la definición de reestenosis sigue siendo controvertida (Tabla I), el criterio más comúnmente utilizado (estenosis post-ACTP < al 50 % que se incrementa ≥ al 50 % durante el

seguimiento) esta basado en conceptos fisiopatológicos de flujo coronario (108) y es clínicamente de fácil aplicabilidad. Sin embargo, la valoración angiográfica de una posible reestenosis debe ser realizada por uno o varios operadores no implicados directamente en el resultado de la angioplastia (163). El cardiólogo intervencionista que ha realizado el procedimiento tiende a sobreestimar la estenosis pre-ACTP y a subestimar la estenosis residual post-ACTP (121-123,163).

La posibilidad de que con las técnicas de ACC se puedan medir de una forma objetiva los valores absolutos de las dimensiones coronarias ha condicionado la aparición de nuevas definiciones de reestenosis por análisis cuantitativo. Debido a que los cambios producidos en el DLM son un parámetro atractivo, se ha sugerido que el criterio de reestenosis debería establecerse en función de la variabilidad del análisis de una misma estenosis en 2 momentos diferentes (2 coronariografías próximas). Si la variabilidad detectada (desviación estándar de la diferencia de las medias) se multiplica por 2, quedarían definidas dentro de unos límites razonables aquellas lesiones que han sufrido un deterioro significativo de las que no se han modificado (73). Dos estudios mediante angiografías secuenciales (164,165) han definido este valor en 0.72 mm y en 0.50 mm. Bajo esta perspectiva, reestenosis quedaría definida como una reducción en el DLM ≥ 0.72 mm o ≥ 0.50 mm

en la coronariografía de control en comparación al DLM obtenido inmediatamente post-ACTP. Si bien estas definiciones evitan el problema de la valoración del segmento "normal" adyacente, no relacionan el proceso de reestenosis con el diámetro del vaso dilatado, ni solventan los problemas comentados en la cuantificación inmediatamente post-ACTP.

Se ha demostrado que los cambios individuales en el DLM de lesiones que han sido sometidas a ACTP y analizados durante el seguimiento no están limitados únicamente a las lesiones que reestenosan. En mayor o menor grado el deterioro se observa en casi todas las lesiones (164,165) e incluso en el diámetro de referencia (165). Datos de estudios recientes (166,167) han demostrado que tanto el DLM pre-ACTP, post-ACTP y a los 6 meses, como el porcentaje de estenosis a los 6 meses, siguen una curva de distribución normal. Estos hallazgos pueden sugerir que el proceso de reestenosis debe ser analizado como la parte final de un fenómeno de distribución Gaussiana en el que algunas lesiones cruzan arbitrariamente un determinado punto (73,145).

Desde un punto de vista práctico, una medición del grado de obstrucción luminal debe ser aplicada en valores continuos cuando se realicen estudios en los que se evalúen mecanismos fisiopatológicos o intervenciones preventivas de reestenosis. Por el contrario si el principal objetivo es la

toma de una decisión clínica, una medida binaria o categórica de la estenosis proporcionará al clínico la información más adecuada (73).

2.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1. PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS Y ANGIOPLASTIA CORONARIA

El beneficio a corto plazo de la angioplastia coronaria ha sido perfectamente demostrado (3,168,169) y su efectividad a largo plazo parece también mantenida (170-173). Sin embargo, su mayor limitación es el problema de la reestenosis: se han descrito unas incidencias entre el 16% y el 45% (72,81,87,171). Una serie de factores clínicos, angiográficos y de procedimiento asociados a la presencia de reestenosis han sido identificados (72,174-177), aunque los intentos terapéuticos realizados con diferentes fármacos no han conseguido reducir su incidencia (9,90,166,178-183).

El mecanismo de reestenosis no es perfectamente comprendido. Estudios necrópsicos y experimentales (24,184) sugieren que la reestenosis se produce como consecuencia de la proliferación fibromuscular de las células musculares lisas en la íntima de la arteria. Datos experimentales (185) y patológicos (186) sugieren que inmediatamente post-angioplastia se depositan plaquetas en el punto de la dilatación induciendo vasoconstricción y favoreciendo la aparición de trombos murales. Posteriormente las células musculares lisas (185) migran a la íntima, cambian su fenotipo contráctil por un fenotipo sintético y proliferan. Se cree que esta respuesta fibrocelular es el principal mecanismo de la reestenosis. De manera similar, la migración

y la proliferación de las células musculares lisas de la media a la íntima parece que es uno de los eventos básicos en el desarrollo de las lesiones avanzadas de aterosclerosis (92). Asimismo, una serie de factores que reflejan un proceso aterosclerótico activo como la angina inestable (72,87) o una historia corta de síntomas (72,175,176), son también predictores de reestenosis. En un estudio preliminar, Hamm et al (187) observaron que la reestenosis se asociaba con una alta incidencia de arteriosclerosis en otras arterias coronarias. Aunque el curso en el tiempo de la reestenosis post-angioplastia y de la progresión en la aterosclerosis coronaria son diferentes, la similitud en los mecanismos pueden sugerir una relación entre ambos (188). Revisiones (188-190) evaluando el problema de la reestenosis, la han considerado como una forma particular de arteriosclerosis.

Por otra parte, estudios recientes han descrito el desarrollo acelerado de estenosis coronarias en localizaciones proximales a los segmentos donde se habían efectuado dilataciones (186,191-193). En teoría, la instrumentalización por el catéter guía, catéter-balón de dilatación o guía de angioplastia puede producir una lesión endotelial e iniciar una respuesta fibrocelular (92,186), con un posterior compromiso de la luz.

2.2. EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ANGIOPLASTIA

El 20 %-40 % de los pacientes sometidos a una angioplastia coronaria eficaz y que desarrollan una recurrencia de la severidad de la estenosis (reestenosis), han sido extensamente estudiados (72-90). En estos pacientes se ha identificado el momento de aparición de esta recurrencia, se han intentado precisar los factores predictivos de la misma (72-90) y se han ensayado terapéuticas para reducir su incidencia (166,178-183).

En los pacientes sin reestenosis post-angioplastia, en los que la eficacia inicial del procedimiento se sigue manteniendo, se ha documentado un beneficio sintomático y funcional evidente (168,170-173). Sin embargo, la evolución anatómica a más largo plazo de la estenosis residual en este grupo de pacientes sin reestenosis precoz no es bien conocida. No ha sido descrito si, durante el seguimiento, la estenosis residual permanece estable, disminuye, o aumenta progresivamente su severidad, ni si existen factores predictivos de esta diferente evolución.

2.3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio angiográfico secuencial en una serie consecutiva de pacientes que habían sido sometidos a una angioplastia coronaria eficaz con los siguientes objetivos:

1.- Determinar la relación existente entre la presencia inicial de reestenosis post-angioplastia y la aparición posterior de progresión en la aterosclerosis coronaria, y analizar la asociación entre la aparición o progresión de lesiones ateroscleróticas en zonas vecinas a los segmentos dilatados en comparación a la progresión en zonas que no habían sido instrumentalizadas.

2.- Determinar la evolución anatómica a largo plazo de la estenosis residual de la lesión dilatada en un grupo de pacientes en los que la angiografía no documentó la presencia de reestenosis.

3.- MATERIAL Y METODO

3.1 PACIENTES INCLUIDOS

3.1.1. PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS Y ANGIOPLASTIA CORONARIA

Entre Febrero de 1980 y Junio de 1982, se realizó una angioplastia coronaria transluminal percutánea de forma eficaz en 104 pacientes consecutivos en el Instituto de Cardiología de Montreal. Seis pacientes en los que la angioplastia fué realizada sobre arterias coronarias nativas pero que tenían antecedentes de cirugía coronaria de revascularización con pontajes de vena safena fueron excluidos del estudio de progresión al no poder precisar la evolución natural de la aterosclerosis coronaria. Por tanto, el grupo de estudio quedó comprendido por 98 pacientes en los que la angioplastia había sido efectiva en 110 lesiones de arterias coronarias nativas. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la institución. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

3.1.2. EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ANGIOPLASTIA

Los 104 pacientes consecutivos en los que la ACTP había sido eficaz y que pertenecían al estudio en el que se evaluaba la relación entre reestenosis post-angioplastia y progresión de la aterosclerosis coronaria fueron incluidos. La angioplastia había sido efectiva sobre 117 estenosis de arterias coronarias nativas.

En el primer control angiográfico de seguimiento realizado a los 5 ± 1 meses post-ACTP, se documentó la presencia de reestenosis en 35 pacientes. Este grupo de pacientes con reestenosis en el control angiográfico precoz fue excluido del análisis posterior. Por el contrario, la coronariografía objetivó que la eficacia obtenida inicialmente con la ACTP se seguía manteniendo en 69 pacientes con 75 lesiones coronarias. Seis pacientes con 6 lesiones dilatadas fueron excluidos del estudio debido a la dificultad o imposibilidad de analizar alguno de los estudios angiográficos de la serie de seguimiento. Por tanto, el grupo de estudio quedó constituido por 63 pacientes sin reestenosis precoz post-ACTP.

3.2. PROTOCOLO

3.2.1. CORONARIOGRAFIA DIAGNOSTICA PRE-ANGIOPLASTIA

La coronariografía diagnóstica fué realizada según técnicas previamente descritas (194). Un mínimo de 4 proyecciones ortogonales se realizaron para evaluar la arteria coronaria izquierda y de 3 proyecciones para la arteria coronaria derecha, a una velocidad de 50 imágenes por segundo. Después de cada proyección, las diferentes angulaciones y características radiológicas de adquisición fueron anotadas. No se administró de manera sistemática nitroglicerina sublingual o intracoronaria. Al final de la coronariografía se realizó la ventriculografía izquierda en proyección oblicua anterior derecha 30°, opacificando el ventrículo mediante la administración de 40-45 ml de contraste radiológico a una velocidad de 12-15 ml/minuto. En ninguno de los casos la angioplastia fué realizada en la misma sesión que la coronariografía diagnóstica. Se realizó el diagnóstico de enfermedad de 1 vaso en presencia de lesiones \geq al 50 % del diámetro luminal en la arteria descendente anterior, circunfleja, coronaria derecha o en una de sus ramas principales. Cuando las lesiones significativas afectaban a más de uno de los vasos

epicárdicos mayores se realizó el diagnóstico de enfermedad multivaso.

3.2.2. ANGIOPLASTIA CORONARIA TRANSLUMINAL PERCUTANEA

Los pacientes fueron premedicados con aspirina, 650 mgrs al día, dipiridamol 75 mgrs tres veces al día, y nifedipina 10-20 mgrs, cuatro veces al día, o diltiazem 30-90 mgrs cuatro veces al día, 24-48 horas antes de la ACTP. La angioplastia fué realizada según el procedimiento inicialmente descrito por Gruentzig et al (3). Antes de la ACTP se seleccionaron un mínimo de 2 proyecciones que fueran lo más perpendiculares posible al eje longitudinal del segmento a dilatar, mostrando la lesión de interés lo más claramente posible. En todos los casos se administró nitroglicerina sublingual, endovenosa o intracoronaria. La filmación se realizó en inspiración profunda, incluyendo la punta del catéter para ser tomado como escala de referencia. Siempre se intentó situar el segmento a evaluar en el centro de la imagen, evitando las superposiciones de ramas.

Durante la angioplastia, todos los pacientes recibieron 10.000 unidades de heparina intravenosa en bolus y 200-500 ml de Dextrano al 10% en solución salina mediante perfusión continua. Durante el procedimiento se administró nitroglicerina intravenosa, sublingual o intracoronaria

cuando se sospechó la existencia de un componente espástico sobreañadido. Al finalizar la angioplastia la zona dilatada se registró en idénticas proyecciones y en similares condiciones a las obtenidas antes del procedimiento.

3.2.3. SEGUIMIENTO CLINICO

La administración de aspirina, dipyridamol, nifedipina o diltiazem fue continuada durante el período de seguimiento. Una serie de visitas clínicas y pruebas de esfuerzo con Talio-201 fueron realizadas a los 1,3 y 6 meses post-angioplastia. Una coronariografía fue programada a los 6 meses después de la ACTP o más precozmente si se producía reaparición de la clínica o positividad de la prueba de esfuerzo. El cardiólogo responsable del paciente fué quien determinó el método de tratamiento a seguir en los pacientes con reestenosis. En los pacientes asintomáticos sin reestenosis, la administración de medicación fué detenida, en la mayor parte de casos, a los 6 meses de seguimiento. El tratamiento médico administrado a los pacientes sometidos a angioplastias repetidas fue similar al seguido en el protocolo descrito para la primera angioplastia.

3.2.4. SEGUIMIENTO ANGIOGRAFICO

Además del estudio angiográfico precoz para evaluar la presencia de reestenosis, un reestudio angiográfico tardío fué realizado tras un intervalo de tiempo igual o superior a los 18 meses después de la angioplastia. En todos los controles la coronariografía se realizó en las mismas proyecciones que el estudio diagnóstico efectuado antes de la ACTP. El segmento dilatado fué registrado en condiciones similares a las realizadas antes e inmediatamente después de la angioplastia. Para poder analizar el grado de progresión de la enfermedad coronaria, el árbol coronario fue dividido en 15 segmentos según el sistema de codificación de la American Heart Association (195). El porcentaje de estenosis del diámetro de la luz en cada uno de los segmentos fue evaluado por un consenso entre tres observadores experimentados que visualizaron simultáneamente las películas registradas antes y después de la angioplastia (196). Para evaluar la posibilidad del desarrollo acelerado de estenosis coronarias adyacentes a la lesión dilatada secundario a la instrumentalización del vaso, los segmentos proximales y distales a los segmentos dilatados fueron analizados separadamente.

3.2.5. ANALISIS ANGIOGRAFICO CUANTITATIVO DE LA ESTENOSIS RESIDUAL

La valoración de los cambios en la severidad de la lesión producidos mediante la angioplastia, y la evolución de la estenosis residual en los diferentes controles angiográficos fueron analizados mediante un sistema de análisis angiográfico cuantitativo. Se utilizó el sistema especial de proyección de imágenes CAB 35B de General Electric (124). Este sistema permite proyectar las imágenes con un grado de magnificación entre 3.5-5/1 (3.8/1 en nuestro estudio). Un sistema movable permite al operador seleccionar solo una parte del fotograma seleccionado para centrar la magnificación. Las proyecciones analizadas en los 4 estudios angiográficos (pre-angioplastia, post-angioplastia inmediato, 5 ± 1 meses y 37 ± 20 meses) fueron casi idénticas. Siempre se evaluaron dos proyecciones angiográficas por lesión. Tanto las proyecciones como los fotogramas se seleccionaron de forma que los segmentos de interés fueran visualizados lo más perpendicularmente posible al eje de la imagen. La evaluación se realizó siempre sobre fotogramas telediastólicos.

Inicialmente los 4 films fueron proyectados simultáneamente, efectuando la magnificación sobre los fotogramas seleccionados. El borde de las estenosis a

analizar fué trazado manualmente por un observador experimentado con este método. Las imágenes trazadas pre, inmediatamente post-angioplastia y en los controles angiográficos precoces y tardíos fueron codificadas para ser analizadas con desconocimiento del momento del control angiográfico. Se utilizaron los valores medios de 2 proyecciones por cada lesión analizada. Para realizar las mediciones se utilizó un compás especial con un poder de discriminación de 0.05 mm. La realización de las mediciones de forma independiente y desconociendo el momento en el que el control angiográfico fué realizado eliminan la desviación subjetiva que el observador puede introducir.

Para efectuar la medición de los valores absolutos de las estenosis coronarias y de los segmentos adyacentes a las mismas, se utilizaron el catéter-guía de angioplastia o los catéteres diagnósticos como objetos de referencia de dimensiones conocidas para realizar la calibración. En los diferentes estudios angiográficos se determinó el diámetro luminal mínimo a nivel de las estenosis y el diámetro luminal del segmento adyacente a la lesión, considerado como "segmento normal". Asimismo se calculó el porcentaje de reducción en el diámetro del vaso a nivel de la lesión.

La validación de este sistema de análisis angiográfico cuantitativo se realizó mediante comparación con el sistema de análisis cuantitativo computarizado CAAS (Cardiovascular

Angiographic Analysis System) de Reiber et al (138,197). Este sistema digitaliza y expone el fotograma seleccionado en un monitor de video. La imagen es calibrada mediante el tamaño conocido del catéter y se realiza una corrección para la distorsión. La región de interés es magnificada y el técnico selecciona preliminarmente los puntos centrales del segmento arterial que va a ser analizado. Un programa automático de detección de bordes determina los contornos arteriales y el diámetro arterial es dibujado automáticamente sobre la longitud del segmento. Para calcular el diámetro de la estenosis, el diámetro de referencia puede ser medido en una localización "normal" en la arteria seleccionada por el operador o puede ser calculada de forma computarizada, basado en el diámetro del vaso proximal y distal a la estenosis.

Una serie de 10 lesiones pertenecientes al estudio y con diferentes intervalos con respecto al momento de la ACTP fueron seleccionadas para determinar la variabilidad del sistema de análisis cuantitativo utilizado. La evaluación con el sistema CAAS fue efectuada por técnicos experimentados, sin conocimientos de otros datos clínicos o cronológicos y bajo la supervisión por radiólogos experimentados y no asociados al procedimiento de la ACTP.

3.2.6. DEFINICIONES

Porcentaje de estenosis (%).- Definido como la relación existente entre el diámetro mínimo de la estenosis con respecto al diámetro considerado de referencia.

Diámetro luminal mínimo (mm).- Definido como el diámetro resultante de la medición del vaso, perpendicularmente al eje longitudinal del mismo y en el punto donde la estenosis es más severa.

Diámetro de referencia (mm).- Diámetro medio resultante de la medición proximal y distal a la estenosis en las zonas consideradas como angiográficamente "normales".

Angioplastia efectiva.- Se consideró que una ACTP había sido efectiva cuando el procedimiento producía una reducción de una estenosis desde una severidad \geq al 50 % hasta una severidad $<$ al 50 %, excluyendo aquellos procedimientos en los que el cambio de severidad con la angioplastia había sido menor del 10 %.

Reestenosis post-angioplastia.- Se consideró reestenosis cuando un segmento dilatado eficazmente mostraba en la coronariografía de control una estenosis de una

severidad igual o superior al 50 %, excluyendo los casos en los que el incremento en el diámetro de la estenosis entre la angiografía inmediatamente post-angioplastia y la de seguimiento había sido inferior al 10 % (74,198).

Progresión de la aterosclerosis coronaria.- Se consideró que se había producido progresión de la enfermedad coronaria cuando por análisis visual se documentó una disminución $\geq 20\%$ en el diámetro del vaso que inicialmente mostraba una estenosis \geq al 50%, o una reducción $\geq 30\%$ de la luz cuando la estenosis inicial fue $<$ al 50% (199-201).

3.2.7. VARIABLES ANALIZADAS

Una serie de variables clínicas, angiográficas y de procedimiento fueron evaluadas prospectivamente en cada uno de los pacientes.

VARIABLES CLÍNICAS.- Edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, antecedentes de diabetes, hipertensión, hipercolesterinemia e hipertrigliceridemia, duración de la enfermedad coronaria, antecedentes de infarto de miocardio, localización del infarto de miocardio antiguo, tipo de angina, clase de angina estable, angina inestable y duración de la angina.

Variables angiográficas.- Vaso dilatado, severidad de la lesión pre-angioplastia, localización de la lesión, morfología (concéntrica versus excéntrica), características de la lesión (localizada, difusa, tubular), presencia de calcificaciones y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Variables de procedimiento.- Gradiente translesional pre-angioplastia, relación diámetro del balón/diámetro de la arteria, relación diámetro del balón/diámetro de la estenosis, máxima presión de hinchado, número de dilataciones, estenosis residual post-angioplastia, gradiente translesión post-angioplastia y disección residual post-angioplastia.

3.2.8. ANALISIS ESTADISTICO

Todas las variables clínicas, angiográficas y de procedimiento fueron entradas en una base de datos. Las variables continuas fueron expresadas como medias \pm 1 desviación estándar. La comparación entre grupos fue realizado mediante el análisis de la varianza. El test múltiple de Duncan y el test T de Student para datos pareados o no pareados fué utilizado según era necesario.

Las variables categóricas fueron comparadas con el Test de X^2 o Test de X^2 con la corrección de Yates. Para determinar la existencia de factores predictivos independientes, se efectuó un análisis multivariado de regresión logística por pasos. Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante un sistema "software" estadístico BMDP (University of California, Berkeley, California 1985).

4 . - RESULTADOS

4.1. PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS Y ANGIOPLASTIA CORONARIA

La tabla VI muestra las características clínicas y angiográficas basales de los 98 pacientes incluidos en el estudio para valorar la progresión de la aterosclerosis coronaria en relación a la reestenosis post-angioplastia y en relación a la instrumentalización del vaso. La edad media era de 49 ± 9 años, siendo el 76 % de los pacientes varones. En un 83 % de los casos se objetivó antecedentes de tabaquismo y en un 49 % antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. Antecedentes de diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterinemia se documentó en un 10 %, 33 % y 45 % de los pacientes, respectivamente. En un 65 % de los casos la indicación de la angioplastia se efectuó por angina estable y en un 35 % por angina inestable. Un 11 % de los pacientes presentaban antecedentes de infarto de miocardio previo.

Desde el punto de vista angiográfico, un 87 % de los pacientes presentaban enfermedad de un vaso. La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo era del 62 ± 8 %. Un total de 103 arterias fueron dilatadas siendo la arteria descendente anterior en el 68 %, la coronaria derecha en el 24 % y la circunfleja en el 8 %. Un total de 110 segmentos fueron dilatados eficazmente. La estenosis media fue

reducida desde una severidad del 81 ± 11 % antes de la angioplastia hasta un 34 ± 9 % después de la angioplastia ($p < 0.001$).

Tabla VI.- Características clínicas y angiográficas de los 98 pacientes incluidos en el estudio.

Edad (años)	49 \pm 9
Sexo masculino	74 (76%)
Factores de riesgo	
Tabaquismo	81 (83%)
Historia familiar de coronariopatía	48 (49%)
Diabetes mellitus	10 (10%)
Hipertensión arterial (>149/90 mmHg)	32 (33%)
Hipercolesterinemia (>240 mg/dl)	44 (45%)
Hipertrigliceridemia (>170 mg/dl)	56 (57%)
Tipo de angina*	
Angina estable I o II	42 (43%)
Angina estable III o IV	22 (22%)
Angina inestable	24 (24%)
Angina variante	10 (10%)
Duración de la enfermedad coronaria (meses)	17 \pm 26
Angina reciente (meses)	4 \pm 4
Infarto de miocardio previo	11 (11%)
Vasos con estenosis \geq 70%	
Un vaso	85 (87%)
Dos vasos	11 (11%)
Tres vasos	2 (2%)
Fracción de eyección (%)	62 \pm 8
Arterias coronarias dilatadas (nº total)	103
Descendente anterior	70 (68%)
Coronaria derecha	25 (24%)
Circunfleja	8 (8%)
Segmentos dilatados (nº total de segmentos)	110
Estenosis pre-angioplastia (%)	81 \pm 11
Estenosis post-angioplastia (%)	34 \pm 9

Valores en media \pm desviación estándar o en nº de pacientes.

* Definición de la Canadian Cardiovascular Society.

4.1.1. Seguimiento angiográfico inicial.- Un seguimiento angiográfico precoz fue realizado en todos los pacientes tras un intervalo medio de 5 ± 2 meses después de la ACTP (Fig. 4). El diagnóstico de reestenosis fue realizado en 39 lesiones (35%) pertenecientes a 37 pacientes (38%) mientras que en 71 lesiones de 61 pacientes la eficacia obtenida inicialmente con la ACTP se seguía manteniendo. Entre los 37 pacientes con reestenosis se realizó cirugía coronaria de revascularización en dos pacientes y se continuó tratando médicamente otros 9 pacientes (8 con estenosis del 50-70% y uno con una oclusión total de la arteria dilatada) -Fig. 5-. Los otros 26 pacientes fueron sometidos a una segunda ACTP que fue eficaz en 22 pacientes. En esta segunda ACTP la estenosis media fué reducida desde el $74 \pm 9 \%$ al $34 \pm 11 \%$ ($p < 0.001$). El reestudio angiográfico realizado 5.6 ± 3 meses después reveló la presencia de reestenosis en 5 de estos pacientes y la persistencia de la eficacia inicial en 17 pacientes. De los 5 pacientes con una segunda reestenosis, 3 pacientes fueron tratados médicamente, 1 fue sometido a cirugía coronaria de revascularización y un paciente a una tercera ACTP. En 4 pacientes la segunda ACTP no fué efectiva. Un paciente presentó una oclusión aguda durante el procedimiento que se complicó con un infarto agudo de

miocardio. De los tres pacientes restantes, en uno de ellos se realizó electivamente cirugía coronaria y en dos se continuó el tratamiento médico (Fig. 5).

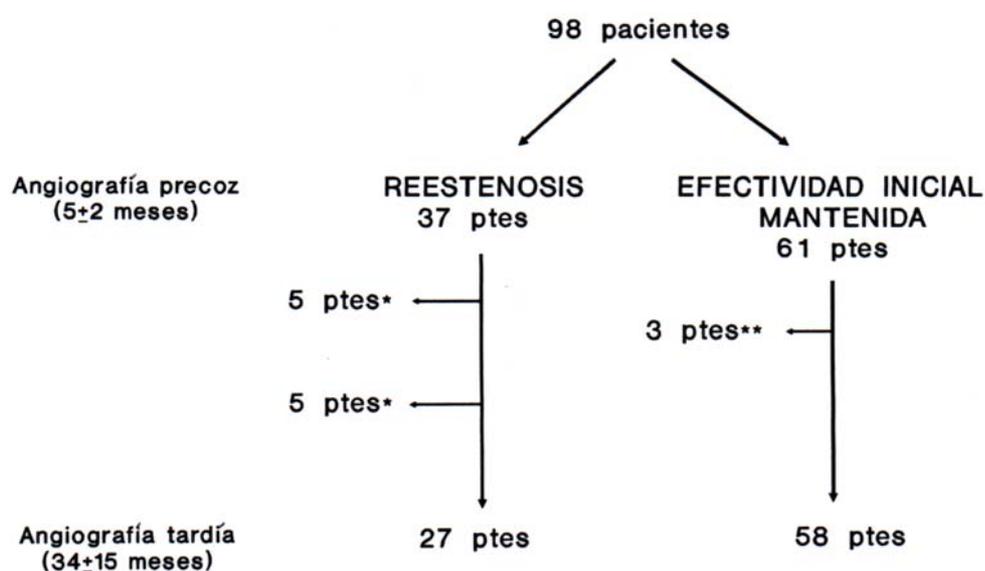


Fig. 4.- Distribución de los pacientes incluidos en el estudio en el que se evaluó la progresión de la aterosclerosis coronaria en relación a la presencia o ausencia de reestenosis en el estudio angiográfico precoz. Diez pacientes con reestenosis* (5 por no realizarse coronariografía y 5 por presentar criterios de exclusión) y tres pacientes** con persistencia de la eficacia inicial de la angioplastia (sin coronariografía de seguimiento) fueron excluidos del análisis angiográfico tardío -ver texto-.

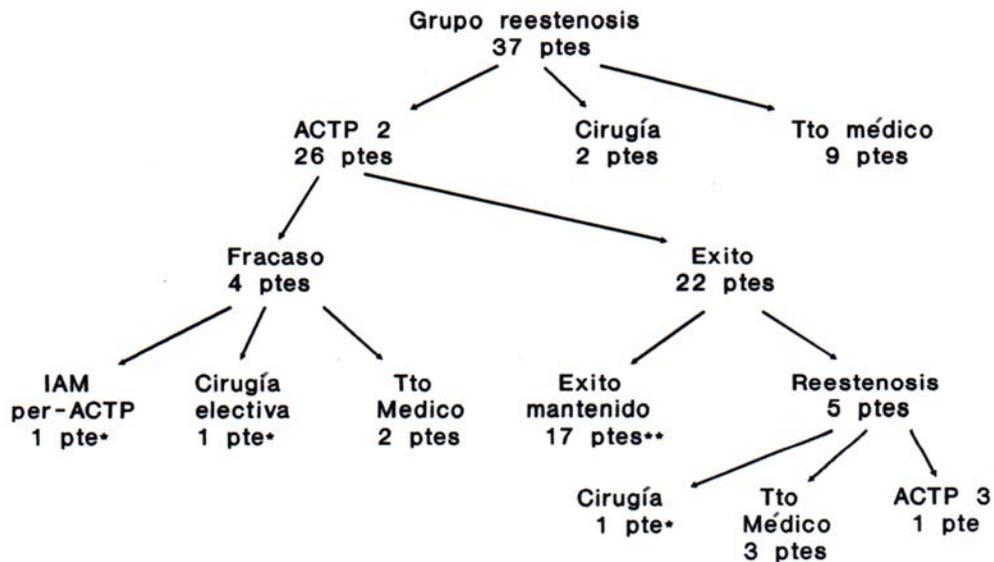


Fig. 5.- Evolución de los pacientes que en el estudio angiográfico inicial presentaron reestenosis. Cinco de los pacientes* no fueron sometidos al estudio angiográfico tardío.

4.1.2. Seguimiento angiográfico tardío (Fig. 4): A excepción de 5 pacientes, todos los 37 pacientes con reestenosis en la primera evaluación angiográfica del seguimiento fueron sometidos a un estudio angiográfico tardío tras un intervalo de tiempo igual o superior a 18 meses después de la primera angioplastia (media 32 ± 10 meses). De los 5 pacientes no reestudiados, 4 rechazaron el estudio, de los que 2 estaban asintomáticos y los otros 2 habían sido sometidos a cirugía coronaria de

revascularización. Un paciente había presentado un infarto de miocardio complicando la realización de la segunda angioplastia.

De los 61 pacientes sin reestenosis, todos menos 3 fueron sometidos a un reestudio angiográfico tardío con un intervalo medio de 34 ± 12 meses después de la primera angioplastia. Dos de los 3 pacientes sin estudio tardío habían sido sometidos a cirugía de revascularización por angina persistente debido a la existencia de lesiones coronarias en arterias no dilatadas, y uno fué perdido durante el seguimiento después de 9 meses. Un paciente sin reestenosis en el reestudio angiográfico inicial mostró reestenosis tardía en la coronariografía realizada a los 20 meses. En los análisis posteriores, este paciente fué evaluado en el grupo de ausencia de reestenosis. En la valoración de la relación existente entre reestenosis post-angioplastia y progresión de la aterosclerosis coronaria, 5 pacientes en los que se objetivó reestenosis en sólo 1 de 2 segmentos que habían sido dilatados y los 8 pacientes sin estudio angiográfico tardío fueron excluidos del análisis.

4.1.3. Progresión de la enfermedad coronaria: Se observó progresión de la aterosclerosis coronaria en 53 segmentos de 31 pacientes (34%) entre el total de 90 pacientes que fueron sometidos a estudio angiográfico después de los 18 meses

post-angioplastia. La Figura 6a y 6b muestra la progresión de la enfermedad coronaria en una arteria circunfleja a los 42 meses después de una dilatación eficaz en una arteria coronaria derecha que seguía sin mostrar reestenosis en el estudio angiográfico tardío.

La tabla VII compara las características clínicas y de progresión de la aterosclerosis coronaria entre los pacientes con reestenosis post-ACTP, respecto a los pacientes con persistencia del buen resultado inicial en el estudio angiográfico precoz. Únicamente el sexo y la medicación administrada durante el seguimiento mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. Mientras que el 32 % de los pacientes sin reestenosis eran mujeres, la presencia del sexo femenino fué únicamente del 7 % en el grupo de pacientes con reestenosis ($p < 0.05$). En el control clínico del último seguimiento, el 33 % de los pacientes con reestenosis estaba bajo tratamiento antiagregante, mientras que dicho tratamiento era seguido únicamente por el 5 % del grupo de pacientes sin reestenosis ($p < 0.01$).

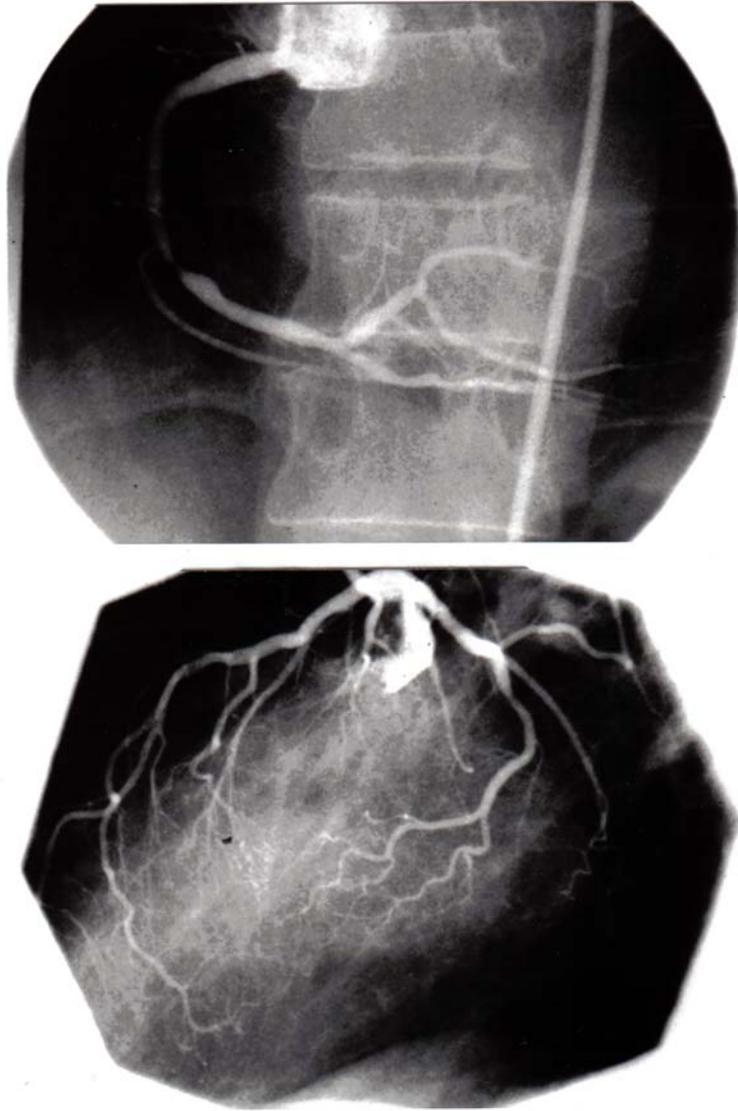


Fig. 6a.- Coronariografías de un paciente sin reestenosis que presentó progresión de la aterosclerosis después de la angioplastia. Una lesión severa localizada a nivel de la parte media de la coronaria derecha (parte superior) fué dilatada eficazmente. En el momento de la angioplastia no se observaba ninguna lesión en la circunfleja (parte inferior).

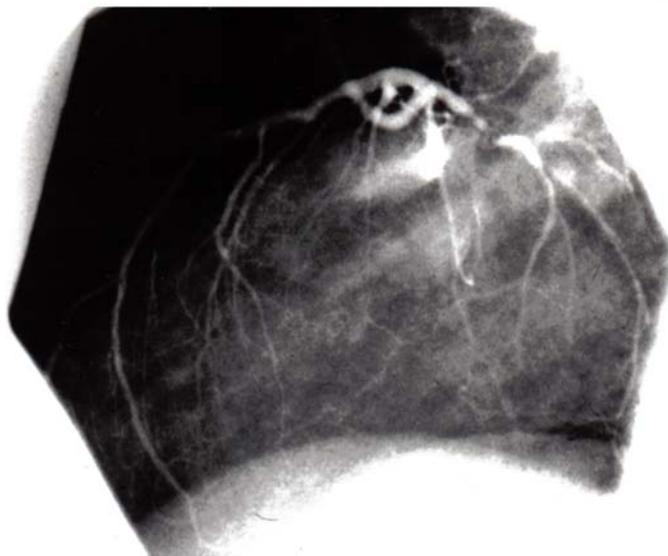


Fig. 6b.- El resultado eficaz de la angioplastia persistía a los 42 meses de realizado el procedimiento (parte superior). Por el contrario, la aterosclerosis coronaria había progresado a nivel de la circunfleja donde se observa una estenosis significativa (parte inferior).

Tabla VII.- Comparación de las características clínicas y de la progresión de la enfermedad coronaria entre los pacientes con reestenosis respecto a los pacientes con persistencia del buen resultado inicial de la angioplastia.

	Reestenosis n= 27 (%)	No reestenosis n= 58 (%)	p
Edad (años)	50 ± 10	48 ± 9	NS
Sexo femenino	2 (7)	19 (32)	<0.05
Factores de riesgo			
Tabaquismo	25 (92)	47 (81)	NS
Historia familiar	12 (44)	31 (53)	NS
Diabetes mellitus	3 (11)	4 (7)	NS
Hipertensión arterial	7 (26)	21 (36)	NS
Hipercolesterinemia	12 (44)	25 (43)	NS
Hipertrigliceridemia	16 (60)	33 (57)	NS
Infarto de miocardio previo	5 (18)	6 (10)	NS
Tipo de angina			
Angina estable*	16 (59)	41 (71)	NS
Angina inestable	7 (26)	13 (22)	NS
Angina variante	4 (15)	4 (7)	NS
Meses enfermedad coronaria	14 ± 25	29 ± 28	NS
Meses de angina reciente	3 ± 2	4 ± 4	NS
Seguim. angiográfico (meses)	33 ± 13	34 ± 12	NS
Medicación durante el seguimiento**			
Beta-bloqueantes	4 (15)	10 (17)	NS
Nitratos	2 (7)	5 (8)	NS
Antagonistas del Ca.	3 (11)	6 (10)	NS
Antiagregantes	9 (33)	3 (5)	<0.01
Otros***	6 (22)	12 (20)	NS
Sin medicación	14 (52)	36 (62)	NS
Progres. de la aterosclerosis	9 (33)	22 (38)	NS
Progresión a estenosis ≥ 70%	3 (11)	10 (17)	NS

Valores en media ± desviación estándar o en n° de pacientes.

*= Definición de la Canadian Cardiovascular Society; **= Entre 6 meses post-angioplastia y el último seguimiento angiográfico; ***= Incluye digital, diuréticos y fármacos antihipertensivos y antiarrítmicos; NS= no significativo; p= probabilidad.

En la valoración de la relación existente entre reestenosis post-angioplastia y progresión de la aterosclerosis coronaria, se observó progresión en el estudio angiográfico tardío en 22 (38%) de los 58 pacientes sin reestenosis, en comparación a 9 (33%) de los 27 pacientes con reestenosis (p= NS) (Figura 7). En el reestudio angiográfico inicial, se había documentado progresión en 12 segmentos de 11 pacientes - 4 pacientes (13%) con reestenosis y 7 pacientes (11%) sin reestenosis (p= NS) -. Se observó progresión hacia estenosis iguales o superiores al 70 % del diámetro de la luz de manera similar en los dos grupos: en 10 (17%) de los 58 pacientes sin reestenosis y en 3 (11%) de los 27 pacientes con reestenosis (p= NS). Entre los 5 pacientes con reestenosis recurrente, sólo 1 mostró progresión de la aterosclerosis coronaria.

4.1.4. Momentos cronológicos de reestenosis post-angioplastia y progresión de la aterosclerosis (Fig. 8): En las lesiones con reestenosis, el diámetro de la estenosis aumentó desde el $35 \pm 8 \%$ hasta el $73 \pm 11 \%$ ($p < 0.001$) en el reestudio angiográfico inicial. Por el contrario, el diámetro de la estenosis aumentó mucho más lentamente en las lesiones con progresión, desde el $9 \pm 18 \%$ hasta el $20 \pm 28 \%$ ($p < 0.001$) en el reestudio inicial y hasta el $53 \pm 21 \%$ ($p < 0.001$) en el reestudio tardío. La velocidad de empeoramiento de las lesiones expresada como cambio en el porcentaje de estenosis dividido por los meses entre estudios angiográficos, fue mucho más rápida para las lesiones con reestenosis que para las lesiones con progresión: $12.3 \pm 10 \%/mes$ versus $1.1 \pm 0.7 \%/mes$ ($p < 0.0001$) (Figura 8).

Nueve pacientes mostraron simultáneamente reestenosis (en 9 lesiones) y progresión de la enfermedad coronaria en otras localizaciones (14 segmentos). En este subgrupo, de manera similar, las reestenosis se desarrollaron más rápidamente que la progresión. En el reestudio inicial el

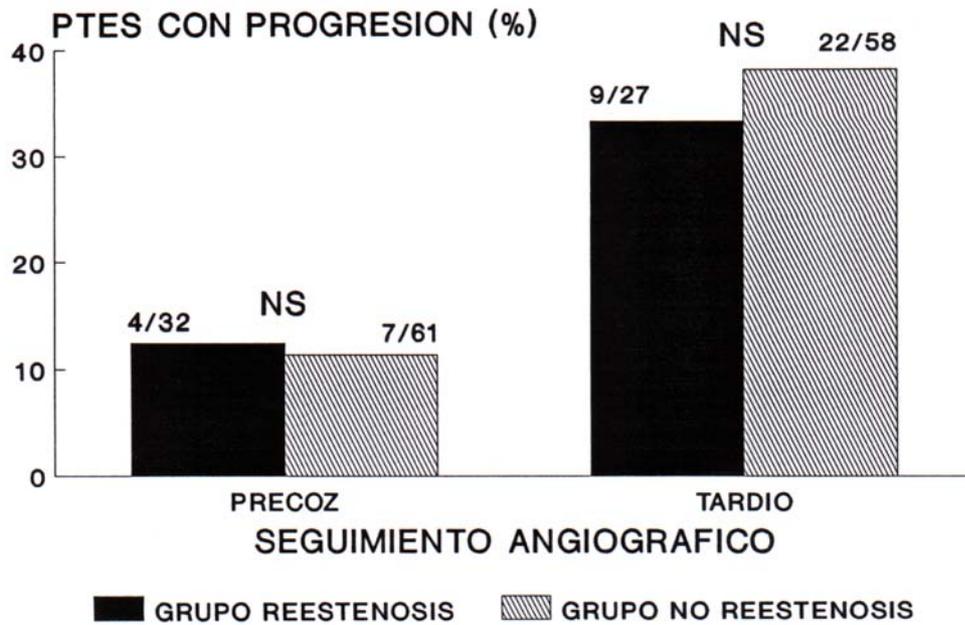


Fig. 7.- Incidencia de progresión de la aterosclerosis coronaria en los diferentes seguimientos angiográficos en relación a la presencia o ausencia de reestenosis. En el seguimiento angiográfico inicial la incidencia de progresión fué del 13 % en los pacientes con reestenosis y del 11 % en los pacientes con persistencia de la eficacia inicial de la angioplastia. En el seguimiento angiográfico tardío la incidencia de progresión fué del 33 % y del 38 %, respectivamente.

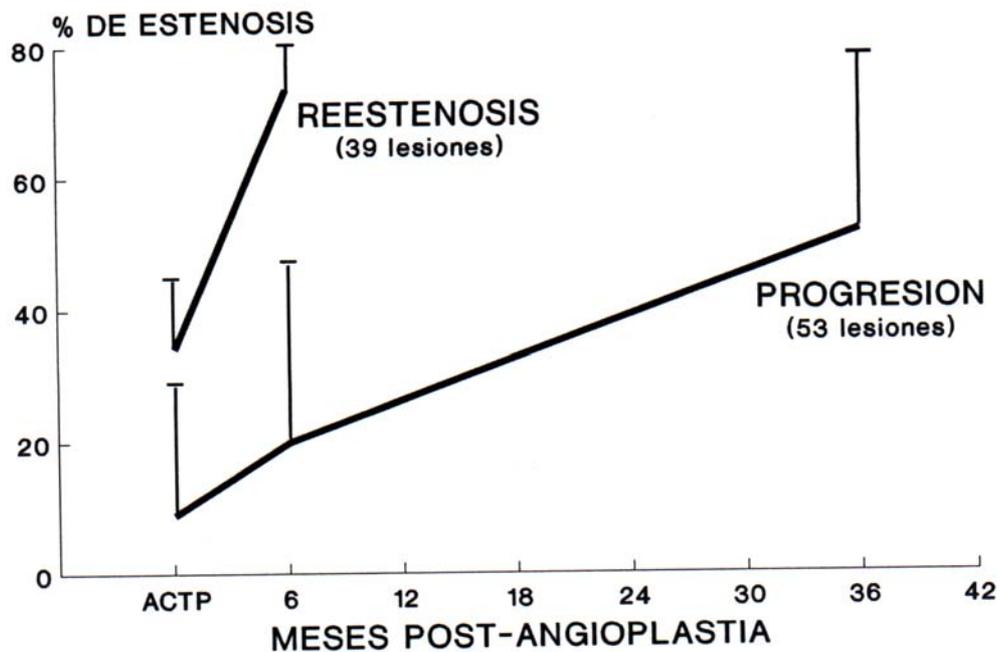


Fig. 8.- Momentos cronológicos de la reestenosis post-angioplastia y de la progresión de la aterosclerosis coronaria. El diámetro de las estenosis aumentó mucho más rápidamente en las lesiones con reestenosis que en las lesiones con progresión en las que el crecimiento fué mucho más lento. La velocidad de empeoramiento de las lesiones fué del 12 ± 10 % / mes en las lesiones con reestenosis versus 1.1 ± 0.70 % / mes en las lesiones con progresión.

diámetro de la reestenosis había aumentado un 38 ± 17 % para las lesiones con reestenosis en comparación a un 13 ± 20 % para las lesiones con progresión ($p < 0.05$). La velocidad de empeoramiento fué significativamente diferente para ambos tipos de lesiones, 11.5 ± 7 %/mes para las lesiones con reestenosis versus 1.3 ± 0.8 %/mes en el estudio tardío para las lesiones con progresión ($p < 0.01$).

4.1.5. Factores predictivos de reestenosis.- Para determinar los factores predictivos de la aparición de reestenosis, una serie de variables clínicas, angiográficas y de procedimiento fueron comparadas entre los pacientes con reestenosis respecto a los pacientes con persistencia del buen resultado en el estudio angiográfico inicial (Tablas VIII y IX). Los 5 pacientes con reestenosis en sólo uno de los 2 segmentos dilatados fueron excluidos del análisis de las variables clínicas (Tabla VIII) pero incluidos en el análisis de las variables angiográficas y de procedimiento (Tabla IX).

Al comparar las variables clínicas entre ambos grupos de pacientes 2 parámetros mostraron diferencias significativas o en el límite de la significación estadística: Mientras que el 47 % de los pacientes sin

reestenosis eran mujeres, solo el 9 % del grupo de pacientes con reestenosis fueron del sexo femenino ($p= 0.01$). Asimismo, mientras que el 94 % de los pacientes con reestenosis eran fumadores, la incidencia de este antecedente era del 78 % en el grupo de pacientes con persistencia del buen resultado inicial de la ACTP ($p= 0.06$). Ningún otro factor de riesgo coronario, antecedente clínico o variable en relación a la indicación de la angioplastia mostró diferencias significativas entre los pacientes con o sin reestenosis.

En la evaluación de los factores angiográficos y de procedimiento, los 110 segmentos de los 98 pacientes incluidos fueron analizados. Únicamente se objetivó que la presencia inmediatamente post-ACTP de disección angiográfica en la zona dilatada era significativamente más frecuente en los pacientes sin reestenosis en comparación a los pacientes con recurrencia de la lesión (56 % versus 33 %; $p < 0.05$). Asimismo se observó una tendencia en relación a una mayor incidencia de reestenosis en las lesiones calcificadas (reestenosis: 20 % versus no reestenosis: 13 %; $p= 0.09$). Ninguno de los parámetros de procedimiento, vaso dilatado, localización de la estenosis en el vaso u otras características de la lesión mostró diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

Tabla VIII.- Factores clínicos predictivos de reestenosis, excluidos los 5 pacientes con reestenosis en sólo uno de los 2 segmentos dilatados.

	Reestenosis n= 32 (%)	No reestenosis n= 61 (%)	p
Edad (años)	51 ± 10	48 ± 9	NS
Sexo femenino	3 (9)	29 (47)	0.01
Factores de riesgo			
Tabaquismo	30 (94)	48 (78)	0.06
Historia familiar	14 (44)	33 (54)	NS
Diabetes mellitus	5 (15)	5 (8)	NS
Hipertensión arterial	9 (28)	22 (36)	NS
Hipercolesterinemia	14 (44)	26 (42)	NS
Hipertrigliceridemia	20 (62)	35 (57)	NS
Infarto de miocardio previo	5 (15)	6 (10)	NS
Tipo de angina			
Angina estable*	19 (59)	42 (68)	NS
Angina inestable	8 (25)	15 (24)	NS
Angina variante	5 (15)	4 (7)	NS
Meses enfermedad coronaria	15 ± 23	19 ± 28	NS
Meses de angina reciente	4 ± 5	4 ± 4	NS

Valores en media ± desviación estándar o en nº de pacientes.

* Definición de la Canadian Cardiovascular Society

p= probabilidad; NS= no significativo

Tabla IX.- Factores angiográficos y de procedimiento predictivos de reestenosis, analizados en los 110 segmentos de los 98 pacientes estudiados.

	Reestenosis n= 39 (%)	No reestenosis n= 71 (%)	p
Estenosis pre-ACTP (%)	82 ± 9	80 ± 12	NS
Gradiente pre-ACTP (mmhg)	44 ± 11	44 ± 12	NS
Relación balón/arteria	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.2	NS
Relación balón/estenosis	5.0 ± 2	5.5 ± 1.9	NS
Máxima pres. de hinchado (at)	5.9 ± 1	5.8 ± 1	NS
Número de dilataciones	5.8 ± 3	4.9 ± 2	NS
Estenosis post-ACTP (%)	35 ± 8	33 ± 10	NS
Gradiente post-ACTP (mmhg)	13 ± 10	11 ± 8	NS
Vaso dilatado (nº de segmentos)			
Descendente anterior	29 (74)	47 (66)	NS
Coronaria derecha	7 (18)	19 (27)	NS
Circunfleja	3 (8)	5 (7)	NS
Localización de la lesión			
Proximal	23 (59)	35 (49)	NS
Características de la lesión			
Concéntrica	28 (72)	50 (70)	NS
Irregular	30 (77)	53 (75)	NS
Calcificada	8 (20)	9 (13)	0.09
Disección intimal	13 (33)	40 (56)	<0.05

Valores en media ± desviación estándar o en nº de pacientes.
 ACTP= angioplastia coronaria; NS= no significativo;
 p= probabilidad; pres.= presión.

4.1.6. Factores predictivos de progresión.- Para determinar los factores predictivos de progresión de la aterosclerosis coronaria, los 90 pacientes con seguimiento angiográfico \geq a 18 meses con respecto al momento de la angioplastia fueron evaluados. Una serie de parámetros clínicos y angiográficos fueron comparados entre los 31 pacientes con progresión en el seguimiento angiográfico tardío, respecto a los 59 pacientes sin progresión (Tabla X). El intervalo de tiempo entre estudios angiográficos fué similar en ambos grupos de pacientes (37 ± 16 meses versus 33 ± 15 meses; $p = \text{NS}$). Entre las diferentes variables analizadas, únicamente el antecedente de diabetes y una historia previa de infarto de miocardio mostraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin progresión. Mientras que el 16 % de los pacientes con progresión tenían antecedentes de diabetes, solo un 3 % de los pacientes sin progresión tenían este factor de riesgo ($p < 0.05$). Asimismo, el antecedente de infarto de miocardio previo estaba presente en el 3 % de los pacientes con progresión en comparación al 17 % de los pacientes sin progresión ($p = 0.05$). Ninguno del resto de factores de riesgo coronario, tipo de angina o "score" de extensión de la enfermedad coronaria mostraron diferencias significativas al comparar los pacientes con y sin progresión en la aterosclerosis coronaria.

Tabla X.- Factores predictivos de progresión, analizados en los 90 pacientes con seguimiento angiográfico \geq a 18 meses.

	Progresión n= 31 (%)	No progresión n= 59 (%)	p
Edad (años)	48 \pm 9	49 \pm 9	NS
Sexo femenino	9 (29)	13 (22)	NS
Factores de riesgo			
Tabaquismo	25 (81)	50 (85)	NS
Historia familiar	16 (52)	28 (47)	NS
Diabetes mellitus	5 (16)	2 (3)	<0.05
Hipertensión arterial	12 (39)	17 (29)	NS
Hipercolesterinemia	15 (48)	26 (44)	NS
Hipertrigliceridemia	18 (58)	32 (54)	NS
Infarto de miocardio previo	1 (3)	10 (17)	0.05
Tipo de angina			
Angina estable*	23 (74)	37 (63)	NS
Angina inestable	6 (19)	15 (25)	NS
Angina variante	2 (6)	7 (12)	NS
Meses enfermedad coronaria	18 \pm 29	18 \pm 25	NS
Meses de angina reciente	3.7 \pm 3	4.4 \pm 4	NS
Nº vasos con estenosis \geq 50%	1.1 \pm 0.4	1.1 \pm 0.4	NS
"Score" de extensión	3.5 \pm 2	3.2 \pm 1	NS
Fracción de eyección (%)	63 \pm 7	61 \pm 8	NS
Intervalo entre estudios (m.)	37 \pm 16	33 \pm 15	NS

Valores en media \pm desviación estándar o en nº de pacientes.

*= Definición de la Canadian Cardiovascular Society; m.= meses; NS= no significativo; p= probabilidad.

4.1.7. Nuevas estenosis adyacentes a los segmentos dilatados.- Para evaluar el desarrollo acelerado de estenosis coronarias en los vasos instrumentalizados por la angioplastia, los 90 pacientes con seguimiento angiográfico tardío fueron incluidos en este análisis. Dentro de este grupo de pacientes, 94 vasos habían sido dilatados (instrumentalizados) mediante angioplastia y 176 vasos no habían sido dilatados (Fig. 9). Se observó progresión de la aterosclerosis en segmentos no dilatados en 16 (17%) de 94 vasos dilatados en comparación a 25 (14%) de 176 vasos no dilatados (p=ns). No se objetivó progresión de la aterosclerosis en el tronco común de la coronaria izquierda. Entre los 31 pacientes con progresión de la aterosclerosis se observó progresión en 16 (48%) de 33 vasos dilatados y en 25 (41%) de 60 vasos no dilatados (p=ns) -Fig. 10-.

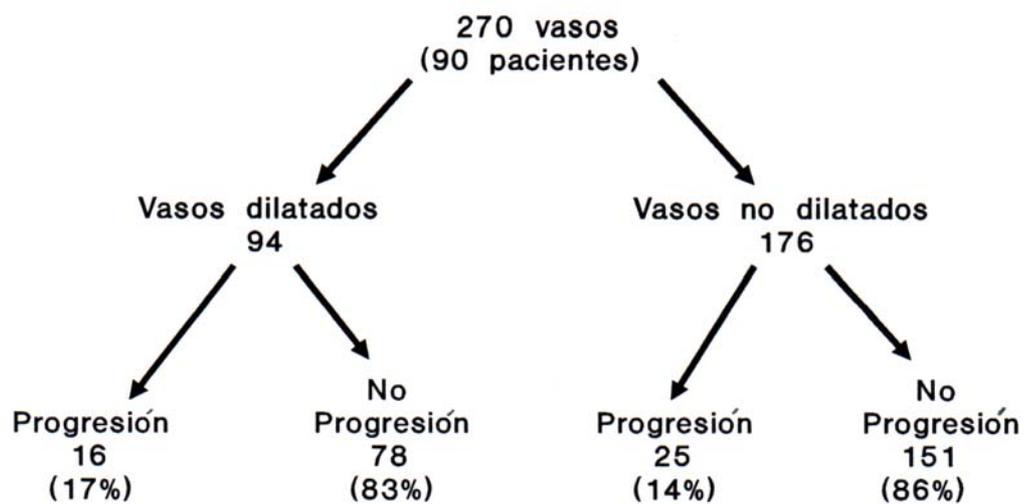


Fig. 9.- Progresión de la aterosclerosis coronaria en relación a la instrumentalización (dilatación) del vaso. Se observó progresión en el 17 % de los vasos dilatados y en el 14 % de los vasos no dilatados ($p= NS$).

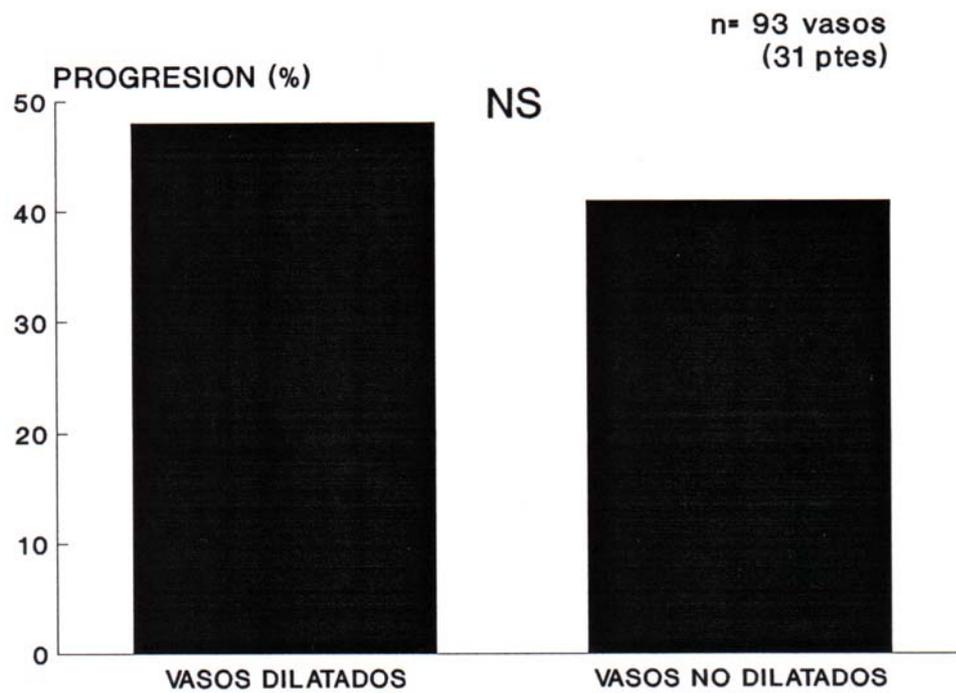


Fig. 10.- Incidencias de progresión en los vasos dilatados y no dilatados en el subgrupo de 31 pacientes con algún grado de progresión en la aterosclerosis coronaria.

4.2. EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ANGIOPLASTIA

En el grupo de pacientes en el que se analizó la evolución de la estenosis residual de la lesión dilatada se efectuaron controles angiográficos precoces y tardíos de seguimiento, 5 ± 1 meses y 37 ± 20 meses después del procedimiento, respectivamente.

Las características clínicas y angiográficas de los 63 pacientes incluidos figuran en la Tabla XI. La edad media del grupo era de 49 ± 9 años con el 63 % de los mismos del sexo masculino. En un 34 % de los pacientes la indicación de angioplastia se realizó por clínica sugestiva de angina inestable o angina variante. Un 11 % de los pacientes presentaba antecedentes de infarto de miocardio previo. La incidencia de los factores de riesgo coronario fué la siguiente: 78 % antecedentes de tabaquismo,; 51 % antecedentes familiares de cardiopatía isquémica; 8 % antecedentes de diabetes y 33 % y 41 %, antecedentes de hipertensión arterial e hipercolesterinemia, respectivamente. Un total de 68 arterias fueron dilatadas, obteniéndose una reducción desde una estenosis pre-ACTP de 72 ± 13 % hasta el 41 ± 14 % inmediatamente post-angioplastia ($p < 0.0001$). En el momento del último control angiográfico el 82 % de los pacientes estaban sin medicación.

Tabla XI.- **Características clínicas y angiográficas de los 63 pacientes incluidos en el estudio.**

Edad (años)	49 ± 9
Sexo masculino	40 (63%)
Factores de riesgo	
Tabaquismo	49 (78%)
Historia familiar de coronariopatía	32 (51%)
Diabetes mellitus	5 (8%)
Hipertensión arterial (>149/90 mmHg)	21 (33%)
Hipercolesterinemia (>240 mg/dl)	26 (41%)
Hipertrigliceridemia (>170 mg/dl)	35 (56%)
Tipo de angina	
Angina estable	41 (65%)
Angina inestable	20 (32%)
Angina variante	1 (2%)
Duración de la enfermedad coronaria (meses)	17 ± 23
Angina reciente (meses)	4 ± 3
Infarto de miocardio previo	7 (11%)
Vasos con estenosis ≥ 70%	
Un vaso	53 (84%)
Dos vasos	8 (13%)
Tres vasos	1 (2%)
Fracción de eyección (%)	62 ± 7
Arterias coronarias dilatadas (n° total)	
Descendente anterior	47 (69%)
Coronaria derecha	16 (24%)
Circunfleja	5 (7%)
Estenosis pre-angioplastia (%)	72 ± 13
Estenosis post-angioplastia (%)	41 ± 14

Valores en media ± desviación estándar o en n° de pacientes.

4.2.1. Variabilidad del sistema de análisis cuantitativo.- Para evaluar la variabilidad intraindividual del sistema de proyección de imágenes CAB 35 B para la realización del análisis cuantitativo, 10 estenosis de distinta severidad, pertenecientes a 10 pacientes y cronológicamente en momentos diferentes con respecto a la fecha de la ACTP fueron analizadas. Un mismo operador realizó las mediciones en 2 momentos diferentes separados por un intervalo de 15 días entre mediciones. La Tabla XII muestra las medidas individualizadas de los diferentes parámetros angiográficos cuantificados. La variabilidad intraindividual fue de $\pm 3.82\%$ para la estimación del porcentaje de estenosis, de ± 0.134 mm para la estimación del diámetro luminal mínimo y de ± 0.150 mm para la estimación del segmento "normal". Los coeficientes de correlación de los parámetros angiográficos analizados fueron 0.78 ($p < 0.01$), 0.98 ($p < 0.0001$) y 0.91 ($p < 0.0001$) para las mediciones del segmento normal, del diámetro luminal mínimo y para el porcentaje de estenosis respectivamente (Tabla XIII y Fig. 11, 12 y 13).

En la comparación del sistema CAB 35 B con respecto al sistema de análisis cuantitativo CAAS se objetivó que la variabilidad fué de ± 0.340 mm para la estimación del segmento adyacente a la estenosis, de ± 0.242 mm para el diámetro luminal mínimo y de $\pm 4.89\%$ para el porcentaje de

estenosis (Tabla XIV). Los coeficientes de correlación entre ambos sistemas fueron de 0.44 (p= NS) para la determinación del segmento adyacente "normal", de 0.92 (p< 0.001) para la determinación del diámetro mínimo y de 0.97 (p< 0.0001) para la determinación del porcentaje de estenosis (Tabla XV y Figs. 14, 15 y 16). Asimismo, la variabilidad para la determinación del diámetro luminal mínimo fué de ± 0.12 mm para las lesiones mínimas o moderadas y de ± 0.14 mm para las lesiones severas.

Tabla XII: Medidas individualizadas de los parámetros angiográficos evaluados en 10 pacientes para analizar la variabilidad intraindividual del sistema CAB 35B

MEDICION 1			
Paciente	Segmento "normal" (mm)	Diámetro mínimo (mm)	Estenosis (%)
1	3.35	0.65	80.5
2	3.86	0.99	74.3
3	2.57	1.71	33.5
4	3.38	1.81	46.4
5	3.03	1.35	55.4
6	2.86	1.37	52
7	3.05	2.91	4.7
8	3.08	2.80	9.2
9	3.81	1.62	57.3
10	3.11	1.95	37.3
	----- 3.21±0.4	----- 1.71±0.7	----- 45±24

MEDICION 2			
Paciente Estenosis	Segmento "normal" (mm)	Diámetro mínimo (mm)	Estenosis (%)
1	3.72	0.52	85.9
2	3.89	1.02	73.6
3	2.60	1.81	30.4
4	3.53	1.95	44.8
5	3.07	1.24	59.6
6	2.74	1.28	53.2
7	3.23	3.04	6.1
8	2.79	2.59	7.3
9	3.27	1.61	50.7
10	3.09	1.79	41.9
	----- 3.19±0.4	----- 1.68±0.7	----- 45.3±25

VARIABILIDAD INTRAINDIVIDUAL

Estimación del porcentaje de estenosis.....± 3.82 %
 Estimación del diámetro mínimo..... ± 0.134 mm
 Estimación del segmento normal..... ± 0.150 mm

Tabla XIV: Medidas individualizadas de los parámetros angiográficos evaluados en 10 pacientes para validar el sistema CAB 35B respecto al sistema CAAS.

SISTEMA CAAS
(Videodensitometría)

Paciente	Segmento "normal"	Diámetro	mínimo
Estenosis	(mm)	(mm)	(%)
1	3.01	1.01	66.5
2	3.46	1.10	68.3
3	3.23	2.14	33.8
4	3.57	2.22	37.9
5	3.45	1.60	53.7
6	3.59	1.86	48.2
7	3.10	2.55	17.8
8	3.01	2.93	2.7
9	3.55	1.44	59.5
10	2.98	1.77	40.5
	-----	-----	-----
	3.29±0.2	1.86±0.6	42.8±21

SISTEMA CAB 35B
(Magnificación + compás)

Paciente	Segmento "normal"	Diámetro	mínimo
Estenosis	(mm)	(mm)	(%)
1	3.26	0.89	72.7
2	3.88	1.01	74
3	2.58	1.76	31.8
4	3.45	1.88	45.6
5	3.05	1.22	60
6	3.12	1.48	52.6
7	3.14	2.98	5.1
8	2.93	3.23	1
9	3.52	1.62	54
10	3.10	1.87	39.7
	-----	-----	-----
	3.20±0.3	1.79±0.7	43.6±25

Tabla XIII.- Coeficientes de correlación (r) y valores de probabilidad (p) de los parámetros angiográficos analizados en 2 mediciones para determinar la variabilidad intraindividual del sistema CAB 53B.

	r	p
Segmento "normal".....	0.78	<0.01
Diámetro luminal mínimo.....	0.98	<0.0001
Porcentaje de estenosis.....	0.91	<0.0001

Tabla XV.- Coeficientes de correlación (r) y valores de probabilidad (p) de los parámetros angiográficos analizados para validar el sistema CAB 53B respecto al sistema CAAS.

	r	p
Segmento "normal".....	0.44	NS
Diámetro luminal mínimo.....	0.92	<0.001
Porcentaje de estenosis.....	0.97	<0.0001

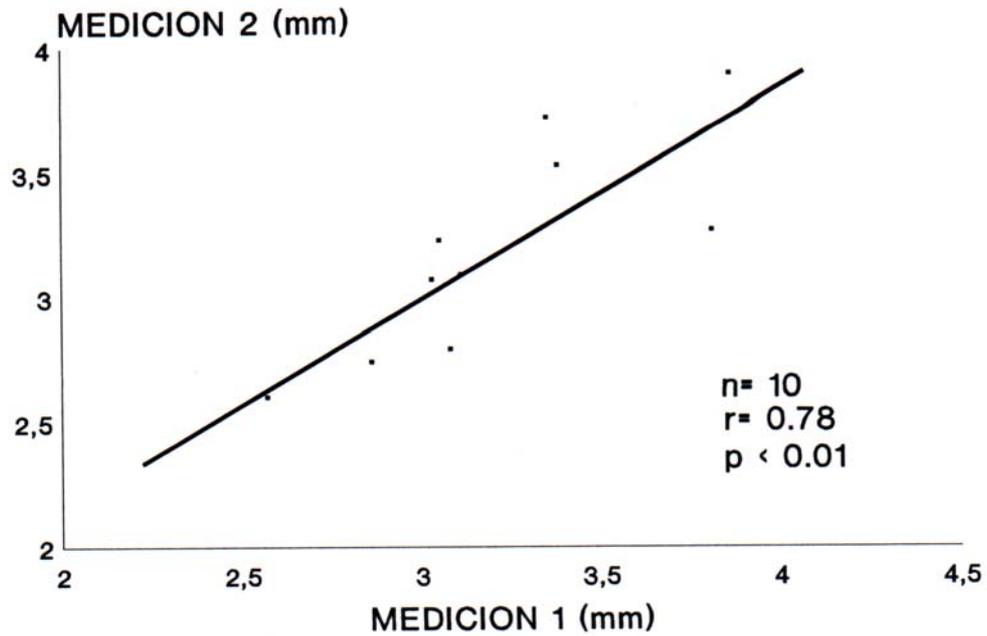


Fig. 11.- Valores individualizados y coeficiente de correlación lineal del sistema de proyección angiográfica y análisis cuantitativo CAB 35B, en la determinación de la variabilidad intraindividual para la evaluación de las dimensiones del segmento adyacente a la estenosis, considerado como segmento "normal".

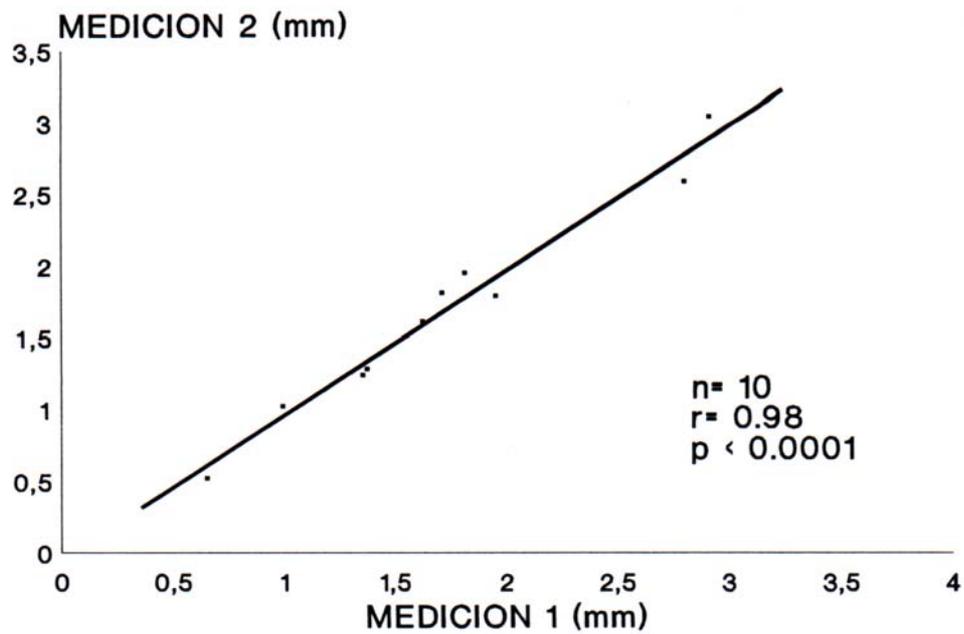


Fig. 12.- Valores individualizados y coeficiente de correlación lineal del sistema de proyección angiográfica y análisis cuantitativo CAB 35B, en la determinación de la variabilidad intraindividual para la evaluación de las dimensiones del diámetro luminal mínimo.

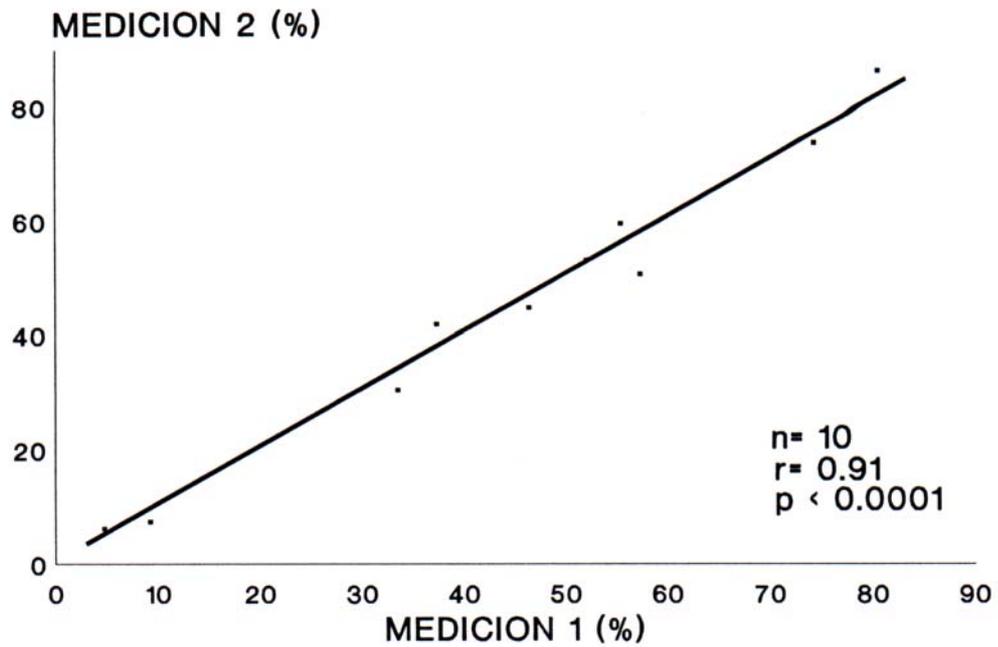


Fig. 13.- Valores individualizados y coeficiente de correlación lineal del sistema de proyección angiográfica y análisis cuantitativo CAB 35B, en la determinación de la variabilidad intraindividual para la evaluación del porcentaje de estenosis.

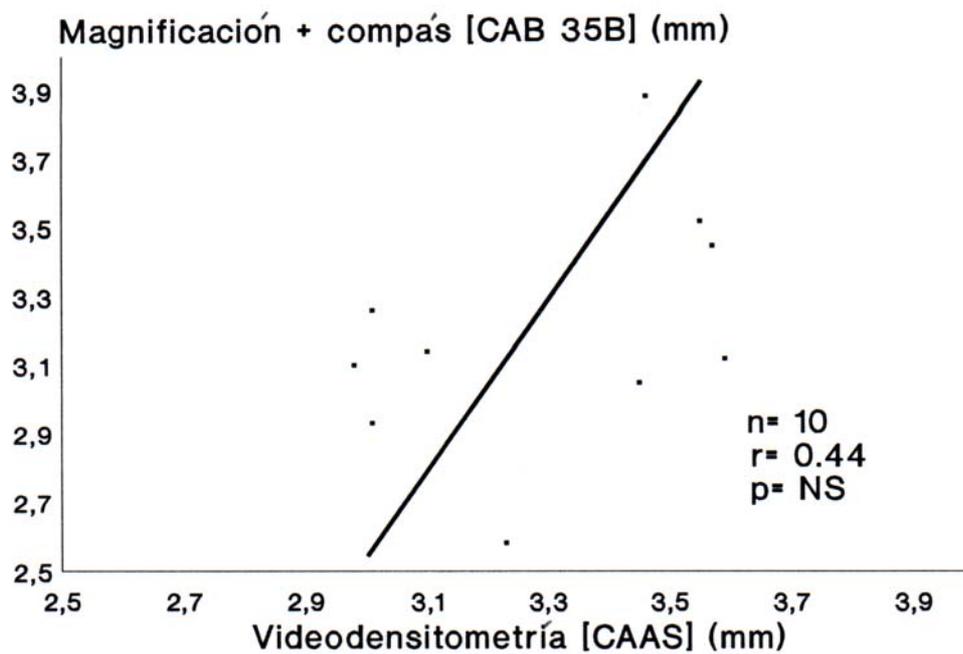


Fig. 14.- Valores individualizados y coeficiente de correlación lineal entre el sistema de proyección angiográfica CAB 35B y el sistema de análisis cuantitativo CAAS en la determinación de la variabilidad para la evaluación de las dimensiones del segmento adyacente a la estenosis, considerado como segmento "normal".

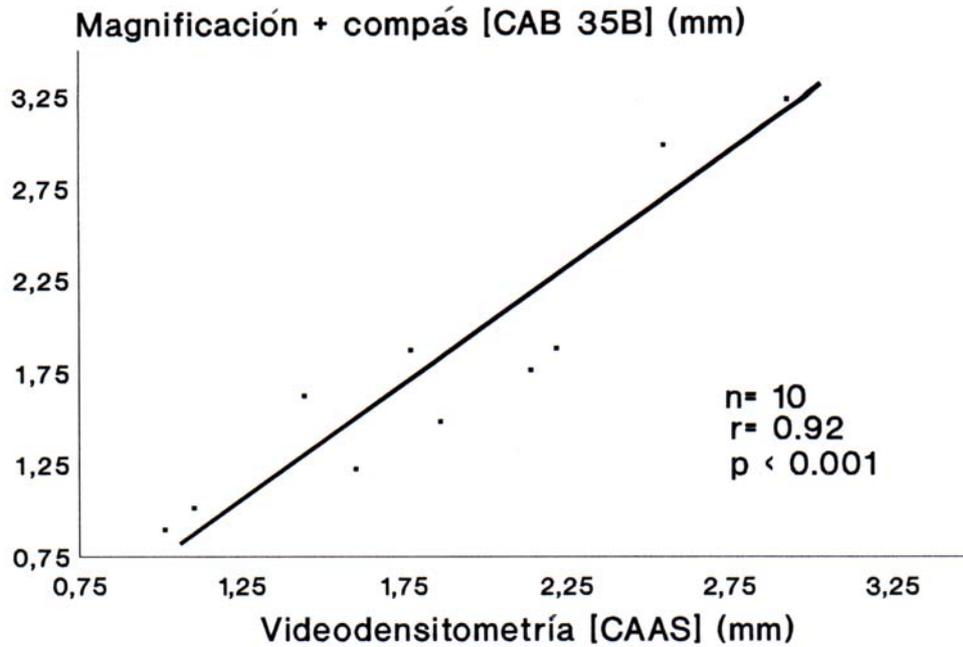


Fig. 15.- Valores individualizados y coeficiente de correlación lineal entre el sistema de proyección angiográfica CAB 35B y el sistema de análisis cuantitativo CAAS en la determinación de la variabilidad para la evaluación de las dimensiones del diámetro luminal mínimo.

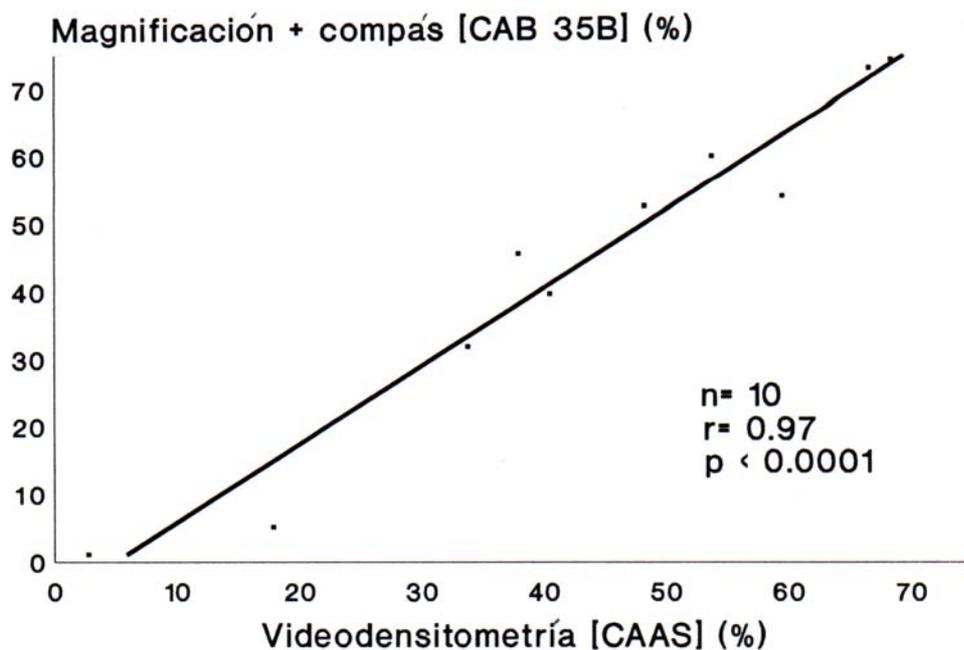


Fig. 16.- Valores individualizados y coeficiente de correlación lineal entre el sistema de proyección angiográfica CAB 35B y el sistema de análisis cuantitativo CAAS en la determinación de la variabilidad para la evaluación del porcentaje de estenosis.

4.2.2. Seguimiento angiográfico.- En los diferentes controles de seguimiento angiográfico, la estenosis residual de la lesión que había sido sometida a angioplastia mostró una progresiva reducción (Tabla XVI, Fig. 17). La angioplastia produjo inicialmente una disminución de la severidad de la estenosis desde un porcentaje de estenosis pre-ACTP de $72 \pm 13 \%$ hasta un porcentaje de $41 \pm 14 \%$ ($p < 0.0001$) inmediatamente post-ACTP. En el control angiográfico realizado a los 5 ± 1 meses post-angioplastia, la estenosis residual mostró una severidad del $31 \pm 14 \%$ ($p < 0.001$ vs post-ACTP inmediata). Asimismo, en el control angiográfico realizado a los 37 ± 20 meses después de la angioplastia, la estenosis había experimentado una nueva reducción hasta una severidad del $23 \pm 15 \%$ ($p < 0.001$ vs post-angioplastia inmediato y $p < 0.001$ vs 5 meses). Únicamente un paciente cumplía los criterios angiográficos de reestenosis tardía.

El diámetro luminal del segmento adyacente, considerado como "normal", experimentó durante el seguimiento una ligera disminución, aunque estadísticamente significativa (Tabla XVI, Fig. 18). En el control angiográfico realizado a los 37 ± 20 meses, el diámetro medio de este segmento era de 2.82 ± 0.45 mm en comparación a un diámetro de 2.96 ± 0.45 mm determinado en el momento de realizar la angioplastia ($p = 0.001$). Por el contrario, la luz del diámetro mínimo de la estenosis residual mostró un progresivo incremento durante

el seguimiento (Tabla XVI, Fig. 18), desde un valor medio de 1.74 ± 0.48 mm inmediatamente post-angioplastia, 1.98 ± 0.48 mm a los 5 meses ($p < 0.001$) y 2.18 ± 0.57 mm a los 37 meses post-ACTP ($p < 0.001$ vs post-angioplastia inmediato y $p < 0.001$ vs 5 meses).

Tabla XVI.- **Valores medios de la estenosis residual en los diferentes momentos del seguimiento angiográfico (n= 63 pacientes - 69 estenosis -).**

Angiografía	Segmento adyacente "normal" (mm)	Diámetro mínimo (mm)	Porcentaje de estenosis(%)
Pre-ACTP	2.96 ± 0.45	0.81 ± 0.42	72 ± 13
Post-ACTP	2.99 ± 0.45	$1.74 \pm 0.48\text{¥}$	$41 \pm 14\text{¥}$
5 ± 1 meses	2.92 ± 0.46	$1.98 \pm 0.48^{**}$	$31 \pm 14^{**}$
37 ± 20 meses	$2.82 \pm 0.45^*$	$2.18 \pm 0.57^{**},\&$	$23 \pm 15^{**},\&$

ACTP= angioplastia coronaria.

* $p = 0.001$ vs pre-ACTP; ¥ $p < 0.0001$ vs pre-ACTP; ** $p < 0.001$ vs post-ACTP; & $p < 0.001$ vs 5 meses.

En un subgrupo de 26 pacientes con 31 lesiones dilatadas y sin reestenosis se realizó un control angiográfico intermedio durante el seguimiento. Por tanto, en este grupo de pacientes se realizaron 4 controles angiográficos post-angioplastia (inmediatamente post-ACTP, a los 5 ± 1 meses, a los 18 ± 1 meses y a los 54 ± 14 meses). Dichos pacientes mostraron una secuencia de modificaciones

en el diámetro luminal mínimo y en el porcentaje de estenosis similar a las observadas en el grupo total de pacientes estudiados (Tabla XVII y Fig. 19). El diámetro luminal mínimo experimentó un incremento progresivo desde un valor medio de 1.81 ± 0.43 mm inmediatamente post-ACTP, a 2.06 ± 0.44 mm a los 5 meses, 2.15 ± 0.44 mm a los 18 meses y 2.33 ± 0.54 mm a los 54 meses post-angioplastia. De manera similar, la severidad de la estenosis residual fué disminuyendo progresivamente en los distintos controles angiográficos (38 ± 13 % inmediatamente post-angioplastia, 29 ± 13 % a los 5 meses, 22 ± 12 % a los 18 meses y 18 ± 11 % a los 54 meses post-angioplastia) -Fig. 19-.

Tabla XVII.- Valores medios de la estenosis residual en los 26 pacientes (31 estenosis) con seguimiento angiográfico a los 5, 18 y 54 meses post-angioplastia.

Angiografía	Diámetro mínimo (mm)	Porcentaje de estenosis (%)
Pre-ACTP	0.80 ± 0.42	72 ± 13
Post-ACTP	$1.81 \pm 0.43^*$	$38 \pm 13^*$
5 ± 1 meses	$2.06 \pm 0.44^{\circ}$	$29 \pm 13^{\circ}$
18 ± 1 meses	$2.15 \pm 0.44^{***}$	$22 \pm 12^{**}$
54 ± 14 meses	$2.33 \pm 0.54^{***}$	$18 \pm 11^{***}$

ACTP= angioplastia coronaria.

* $p < 0.0001$ vs pre-ACTP; \circ $p = 0.01$ vs inmediatamente post-ACTP; ** $p < 0.001$ vs inmediatamente post-ACTP; *** $p < 0.0001$ vs inmediatamente post-ACT

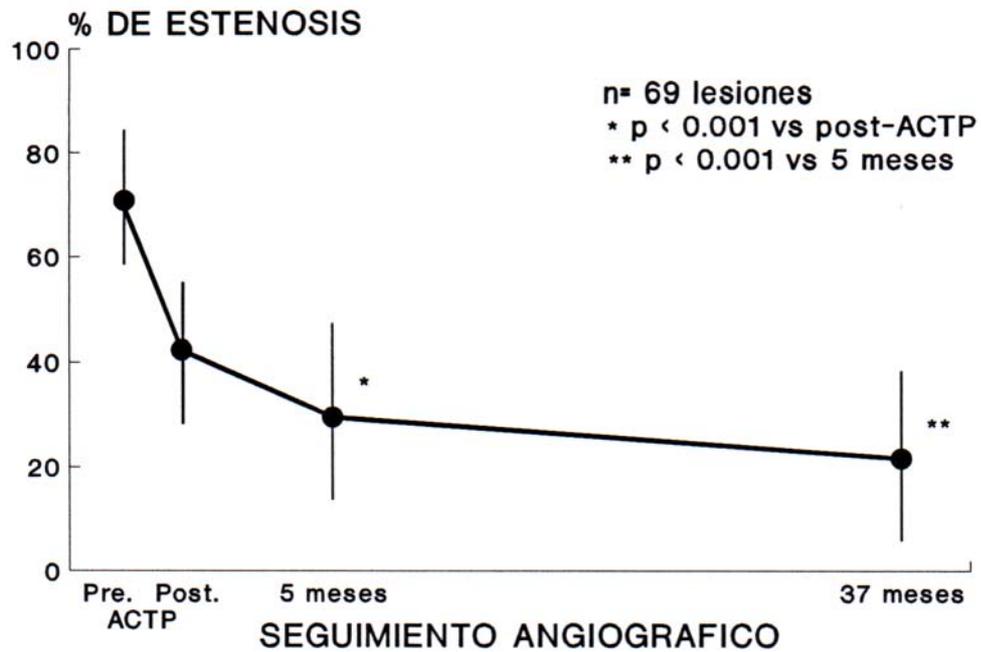


Fig. 17.- Evolución de la estenosis residual post-angioplastia en el grupo de pacientes que no presentaron reestenosis en el primer control angiográfico realizado a los 5 ± 1 meses después del procedimiento. Se observa una progresiva reducción de dicha estenosis tanto en el control angiográfico inicial como en el realizado más tardíamente durante el seguimiento.

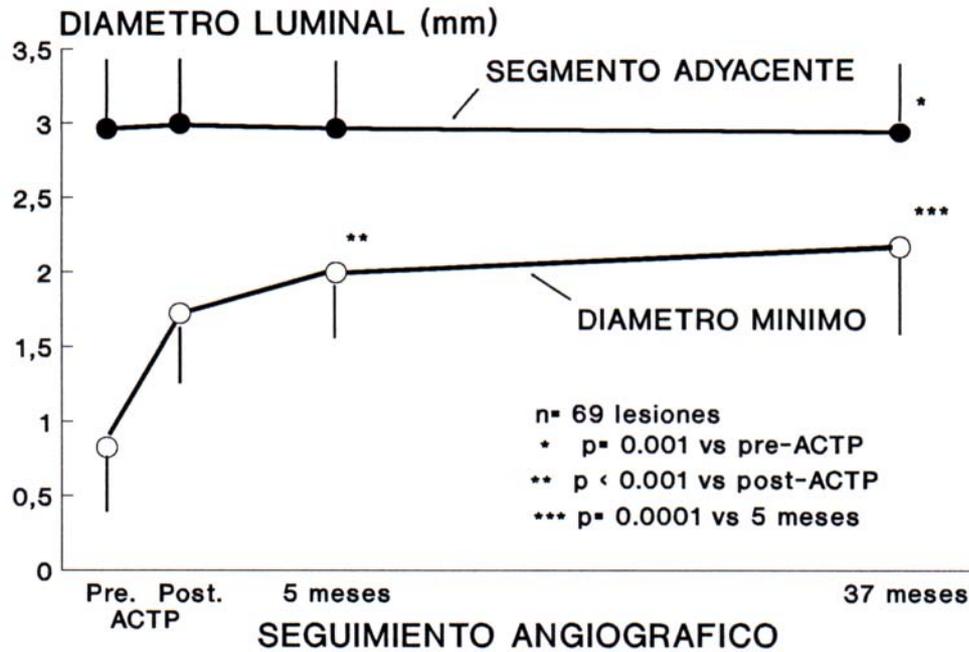


Fig. 18.- Valores medios absolutos del diámetro luminal del segmento adyacente a la estenosis y del diámetro luminal mínimo de la estenosis, pre-angioplastia, inmediatamente post-angioplastia, y en los controles angiográficos realizados a los 5 y a los 37 meses. Se observa un progresivo incremento en el diámetro luminal mínimo de la estenosis dilatada. El segmento adyacente mostró una discreta reducción durante el seguimiento.

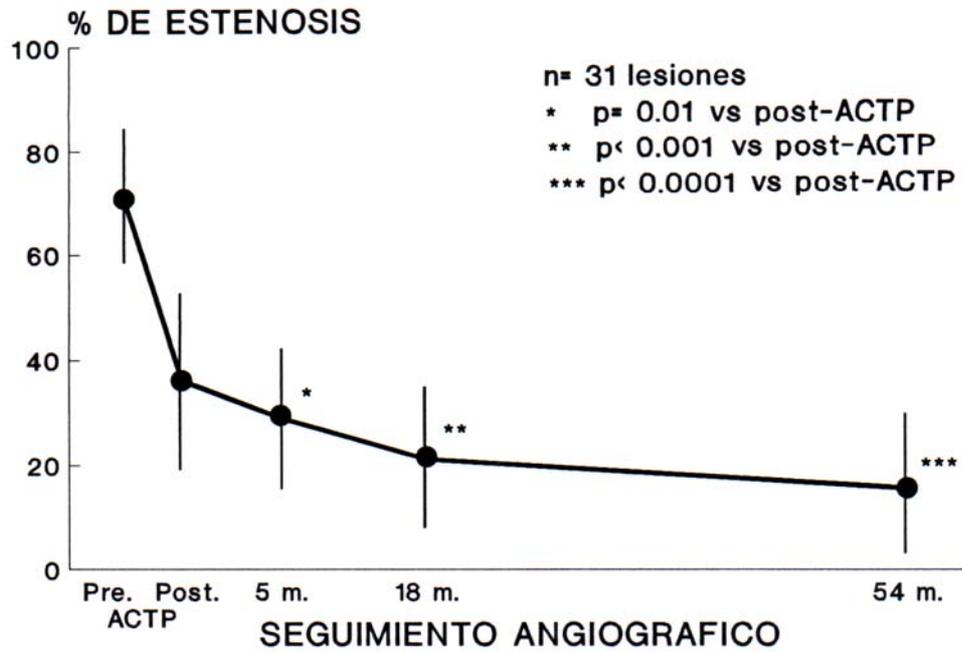


Fig. 19.- Evolución de la estenosis residual post-angioplastia en el subgrupo de 26 pacientes con 4 controles angiográficos realizados después del procedimiento. Se observa una progresiva reducción de dicha estenosis a lo largo de los diferentes controles.



Fig. 20a.- *Progresiva reducción de la estenosis residual post-angioplastia en un paciente sin reestenosis. Coronariografía pre-angioplastia de la arteria descendente anterior que muestra una lesión significativa a nivel de su parte media (parte superior). Seis meses después de una angioplastia eficaz no se evidenció la presencia de reestenosis, aunque se sigue observando una lesión no significativa a nivel de la zona dilatada (parte inferior).*

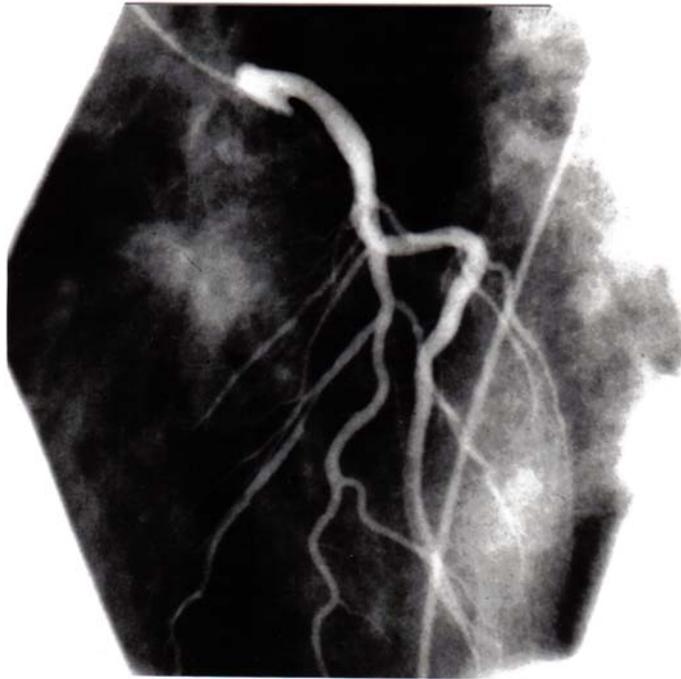


Fig. 20b.- A los 5 años de realizada la angioplastia prácticamente no se observa lesión residual a nivel de la zona dilatada.

4.2.3. Grupo "reducción" y grupo "no reducción".- Para determinar los factores predictivos independientes de la progresiva reducción en la severidad de la estenosis residual post-angioplastia observada durante el seguimiento, el único paciente en el que se había documentado una reestenosis tardía fue excluido. Dependiendo del grado de reducción observado durante el seguimiento, los 62 pacientes restantes fueron divididos en 2 grupos (Fig 21). En un primer grupo denominado grupo "reducción" fueron incluidos 30 pacientes en los que durante el seguimiento se había documentado una reducción en la severidad de la estenosis residual \geq al 50 % en relación al grado de severidad inmediatamente post-angioplastia. En el segundo grupo, denominado grupo "no reducción", quedaron incluidos los 32 pacientes restantes en los que, durante el seguimiento, la estenosis residual no se había modificado, se había reducido menos del 50 % o había experimentado un aumento en su severidad.

La evolución comparativa de la estenosis residual del grupo "reducción" versus el grupo "no reducción" se muestra en la Tabla XVIII y en las Fig. 22 (porcentaje de estenosis) y Fig. 23 (diámetro luminal mínimo). Los intervalos de seguimiento angiográfico precoz (5 ± 1 mes en ambos grupos;

p= NS) y tardío (41 ± 22 meses vs 34 ± 18 meses; p= NS) fueron similares en ambos grupos de pacientes. Asimismo, el grado de severidad de la estenosis durante el procedimiento, tanto pre-ACTP como inmediatamente post-ACTP fué similar. Mientras que en el grupo "reducción" la angioplastia produjo una disminución de la estenosis desde una severidad del 74 ± 13 % al 42 ± 12 % ($p < 0.0001$), en el grupo "no reducción" la disminución fué desde el 69 ± 13 % pre-angioplastia hasta el 40 ± 17 % inmediatamente post-angioplastia ($p < 0.0001$).

Sin embargo, al comparar el porcentaje de estenosis residual y el diámetro luminal mínimo entre ambos grupos de pacientes durante el seguimiento, se objetivó que ya existían diferencias significativas en el grado de estenosis en el primer control angiográfico realizado a los 5 ± 1 meses post-ACTP (Tabla XVIII). Mientras que la estenosis residual era del 23 ± 11 % en el grupo "reducción", dicha estenosis era del 39 ± 11 % en los pacientes incluidos en el grupo "no reducción" ($p < 0.0001$). Asimismo, en los pacientes incluidos en el grupo "reducción", el diámetro luminal mínimo ya mostraba un incremento significativo en el control angiográfico precoz. Por el contrario, en los pacientes del grupo "no reducción" el diámetro mínimo no se había modificado (Fig. 23). Las diferencias eran importantes cuando los valores del diámetro luminal eran comparadas entre ambos grupos de pacientes (Tabla XVIII). Dicha

diferencia entre ambos grupos de pacientes se documentó de forma mas evidente en el último seguimiento angiográfico realizado. En dicho control las diferencias se observaron tanto al analizar el porcentaje de estenosis (grupo "reducción": $12 \pm 8 \%$ vs grupo "no reducción": $33 \pm 13 \%$; $p < 0.0001$) como en el diámetro luminal mínimo (2.53 ± 0.40 mm vs 1.84 ± 0.50 mm; $p < 0.0001$). Al analizar cada grupo de forma independiente se observó que los pacientes incluidos en el grupo "reducción" mostraban de forma progresiva una disminución significativa en el porcentaje medio de estenosis residual (Fig. 22), con un incremento proporcional en el valor medio del diámetro luminal mínimo (Fig. 23). Por el contrario, en los pacientes del grupo "no reducción" el valor medio del porcentaje de estenosis y el diámetro luminal mínimo no se modificaron de manera significativa. En comparación al control efectuado a los 5 meses, en el último control angiográfico realizado, el porcentaje de estenosis en este grupo de pacientes mostró una discreta disminución, aunque en el límite de la significación estadística ($p = 0.05$), (Fig. 22).

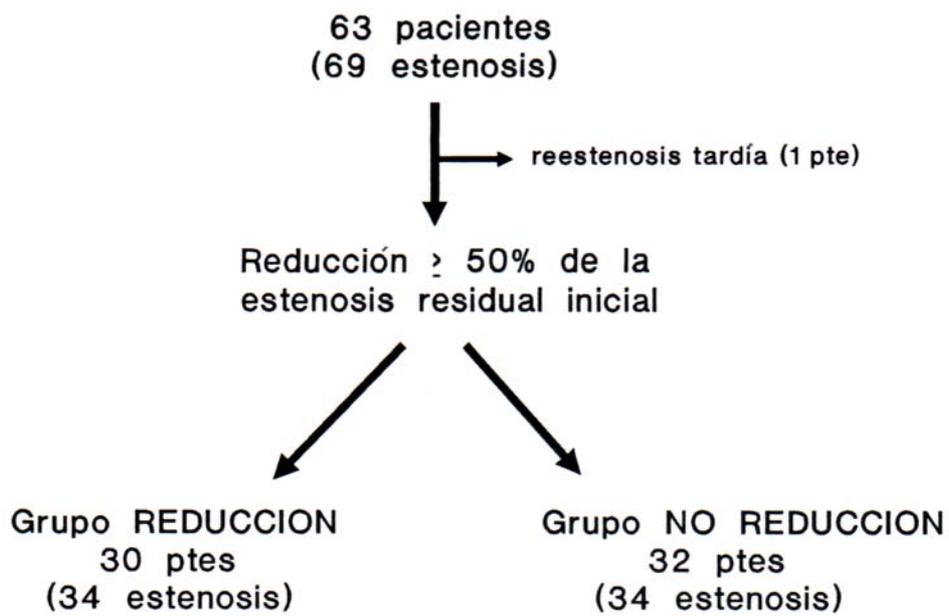


Fig. 21.- Distribución de los pacientes según la evolución de la estenosis residual post-angioplastia durante el seguimiento.

Tabla XVIII.- Comparación de la estenosis residual del grupo "REDUCCION" versus el grupo "NO REDUCCION", en los diferentes momentos del seguimiento angiográfico.

	Grupo "REDUCCION" (n= 34 est)	Grupo "NO REDUCCION" (n= 34 est)	p
Seguimiento angiográfico			
Inicial (meses)	5 ± 1	5 ± 1	NS
Tardío (meses)	41 ± 22	34 ± 18	NS
Estenosis residual (%)			
Pre-ACTP	74 ± 13	69 ± 13	NS
Post-ACTP	42 ± 12	40 ± 17	NS
Seguimiento inicial	23 ± 11	39 ± 11	<0.0001
Seguimiento tardío	12 ± 8	33 ± 13	<0.0001
Diámetro luminal mínimo (mm)			
Pre-ACTP	0.72 ± 0.40	0.90 ± 0.43	NS
Post-ACTP	1.75 ± 0.41	1.72 ± 0.54	NS
Seguimiento inicial	2.21 ± 0.36	1.77 ± 0.48	<0.0001
Seguimiento tardío	2.53 ± 0.40	1.84 ± 0.50	<0.0001

ACTP= angioplastia coronaria.

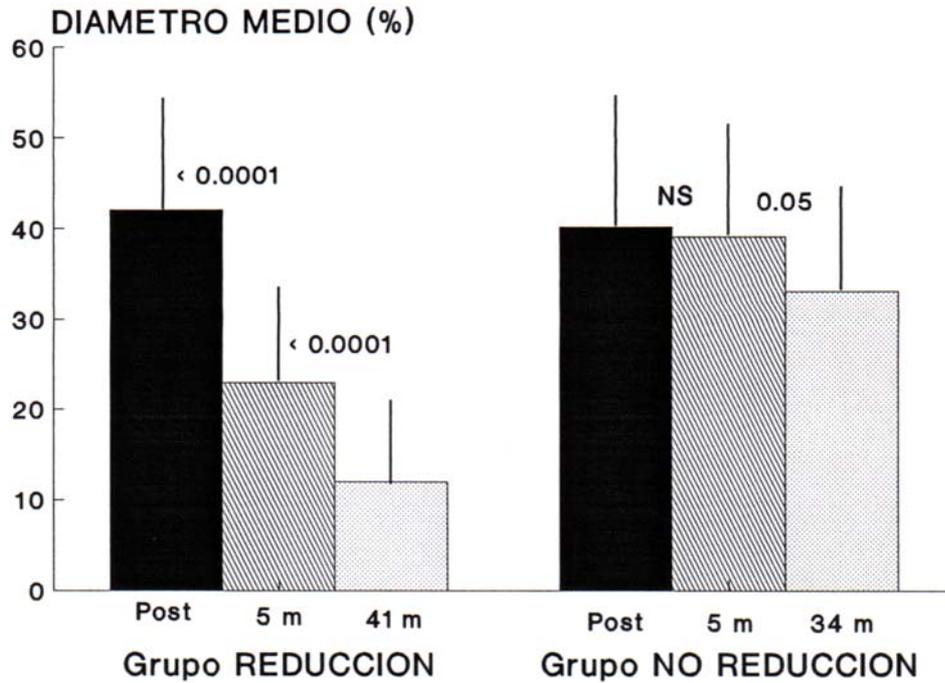


Fig. 22.- Evolución del porcentaje de estenosis de la lesión residual post-angioplastia en los diferentes controles angiográficos, en el grupo de pacientes que experimentó una progresiva reducción de dicha estenosis durante el seguimiento (izquierda) y en el grupo de pacientes que no mostró dicha reducción (derecha).
Post= Inmediatamente post-angioplastia.

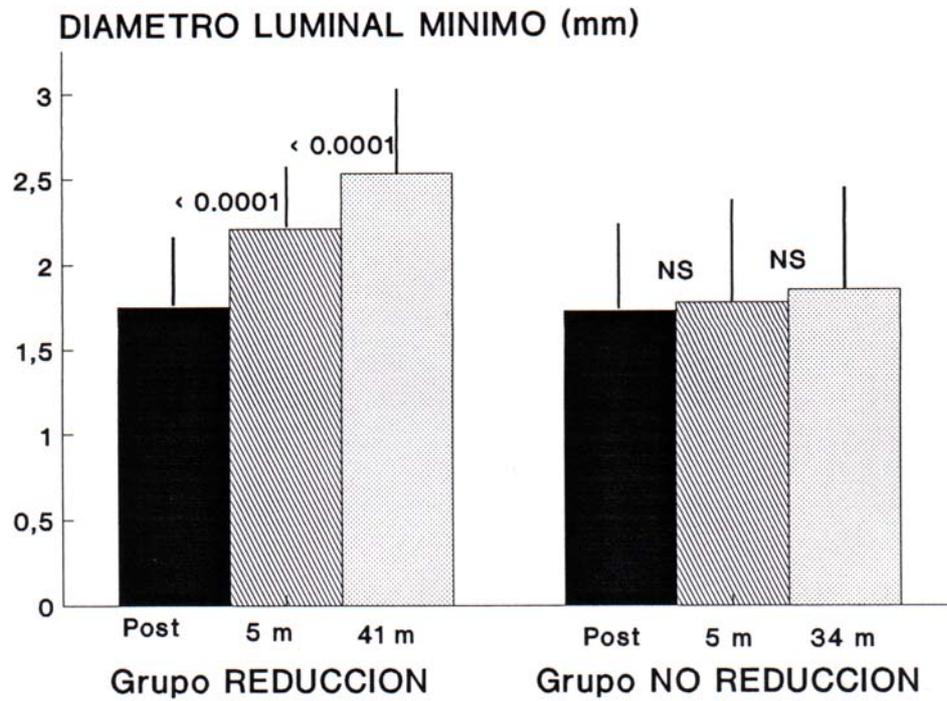


Fig. 23.- Evolución del diámetro luminal mínimo de la lesión post-angioplastia en los diferentes controles angiográficos, en el grupo "reducción" (izquierda) y en el grupo "no reducción" (derecha).

4.2.4. Factores predictivos de la reducción observada en la estenosis residual.- Para determinar los posibles factores predictivos de la reducción observada durante el seguimiento en la estenosis residual post-angioplastia, una serie de variables clínicas, angiográficas y de procedimiento fueron comparadas entre los pacientes incluidos en el grupo "reducción" respecto a los pacientes del grupo "no reducción". La Tabla XIX expresa la comparación entre ambos grupos en relación a las variables clínicas analizadas por paciente, y la Tabla XX muestra la comparación respecto a las variables angiográficas y de procedimiento analizadas por lesión. Entre las variables clínicas evaluadas por análisis univariado, se objetivó que únicamente el antecedente de hipertensión arterial mostraba diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. El 50 % de los pacientes que mostraron reducción de la estenosis residual durante el seguimiento presentaban antecedentes de hipertensión arterial, por sólo un 19 % de los pacientes que no mostraron reducción de dicha estenosis ($p < 0.01$). Tres variables mostraban tendencias hacia la significación estadística cuando ambos grupos de pacientes fueron comparados: la edad, el antecedente de diabetes y los meses de angina previa a la realización de la angioplastia. La edad media era de 46 ± 8 años en el grupo de pacientes con reducción en comparación a 50 ± 9 años en el grupo sin

reducción ($p= 0.08$). Asimismo, la incidencia de diabetes era del 3 % en los pacientes del grupo "reducción" y del 13 % en el grupo "no reducción" ($p= 0.09$). Mientras que la evolución de la angina reciente era de 6 ± 4 meses en los pacientes incluidos en el grupo "reducción", dicha evolución era sólo de 3 ± 2 meses en los pacientes del grupo "no reducción" ($p= 0.08$). Ningún otro de los factores de riesgo o características clínicas analizadas mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (Tabla XIX).

En el análisis de los factores angiográficos y de procedimiento, las 68 lesiones analizadas quedaron distribuidas de forma que 34 lesiones fueron incluidas en el grupo "reducción" y las restantes 34 en el grupo "no reducción" (Tabla XX). Únicamente la relación existente entre el diámetro del balón de dilatación empleado con respecto al diámetro de la arteria dilatada fué significativamente diferente entre ambos grupos de pacientes. Dicha relación fué de 1.28 ± 0.24 en los pacientes del grupo "reducción" y de 1.09 ± 0.28 en los pacientes incluidos en el grupo "no reducción" ($p < 0.01$). Entre el resto de variables angiográficas y de procedimiento evaluadas, se observó que un mayor número de lesiones sobre la coronaria derecha habían sido dilatadas en el grupo "reducción" (32 % vs 15 %). Dicha proporción mostraba

únicamente una tendencia hacia la significación estadística (p= 0.08).

Tabla XIX.- **Factores clínicos predictivos de reducción a largo plazo de la estenosis residual post-angioplastia.**

	"Reducción" n= 30 (%)	"No reducción" n= 32 (%)	p
Edad (años)	46 ± 8	50 ± 9	0.08
Sexo masculino	17 (57)	23 (72)	NS
Factores de riesgo			
Tabaquismo	25 (83)	24 (75)	NS
Historia familiar	15 (50)	17 (53)	NS
Diabetes mellitus	1 (3)	4 (13)	0.09
Hipertensión arterial	15 (50)	6 (19)	<0.01
Hipercolesterinemia	13 (43)	13 (40)	NS
Hipertrigliceridemia	16 (53)	19 (59)	NS
Infarto de miocardio previo	4 (13)	3 (9)	NS
Tipo de angina			
Angina estable	20 (66)	21 (65)	NS
Angina inestable	10 (33)	10 (31)	NS
Duración enf. (meses)	16 ± 21	18 ± 26	NS
Meses de angina reciente	6 ± 4	3 ± 2	0.08
Fracción de eyección	62 ± 6	62 ± 8	NS
Progresión de la ateroscl.	10 (33)	11 (34)	NS

— Valores en media ± desviación estándar o en nº de pacientes (%).

p= probabilidad; NS= no significativo.

Tabla XX.- Factores angiográficos y de procedimiento predictivos de reducción a largo plazo de la estenosis residual post-angioplastia, analizados en 68 lesiones de los 62 pacientes estudiados.

	"Reducción" n= 34 (%)	"No reducción" n= 34 (%)	P
Estenosis pre-ACTP (%)	74 ± 13	69 ± 13	NS
Gradiente pre-ACTP (mmHg)	44 ± 16	44 ± 11	NS
Relación balón/arteria	1.28 ± 0.24	1.09 ± 0.28	<0.01
Relación balón/estenosis	4.6 ± 1.9	4.4 ± 1.8	NS
Máxima pres. de hinc. (atmf)	5.6 ± 0.9	6.2 ± 1.6	NS
Numero de dilataciones	4.4 ± 2	5.7 ± 3	NS
Estenosis res. post-ACTP (%)	42 ± 12	40 ± 17	NS
Gradiente post-ACTP (mmhg)	12 ± 9	11 ± 8	NS
Vaso dilatado (n° de segmentos)			
Descendente anterior	20 (58)	27 (79)	NS
Coronaria derecha	11 (32)	5 (15)	0.08
Circunfleja	3 (9)	2 (6)	NS
Localización de la lesión			
Proximal	16 (47)	22 (65)	NS
Características de la lesión			
Concéntrica	23 (68)	25 (73)	NS
Irregular	24 (70)	27 (79)	NS
Calcificada	9 (26)	6 (18)	NS
Disección intimal	18 (53)	16 (47)	NS

Valores en media ± desviación estándar o en n° de pacientes (%)

ACTP= angioplastia coronaria; NS= no significativo; p= probabilidad; pres.= presión.

El análisis multivariado de regresión logística por pasos en el que fueron incluidas todas las variables con significación estadística o con tendencia a dicha significación ($p < 0.1$), identificó 3 factores predictores independientes de la evolución a largo plazo de la estenosis residual post-angioplastia: la relación existente entre el diámetro del balón de dilatación empleado y el diámetro de la arteria dilatada ($p = 0.001$), el antecedente de diabetes mellitus ($p = 0.008$) y una historia previa de hipertensión arterial ($p = 0.01$) - Tabla XXI -. El empleo durante el procedimiento de una elevada relación entre los diámetros balón/arteria, la ausencia de diabetes mellitus y la presencia del antecedente de hipertensión arterial fueron predictores de la reducción producida en la estenosis residual.

Tabla XXI.- Variables predictoras independientes de la evolución a largo plazo de la estenosis residual post-angioplastia, identificadas en el análisis multivariado de regresión logística.

Variable	Coefficiente	Valor de P	Reducción de la estenosis residual
Relación balón/arteria	3.7964	0.001	Relación > 1
Diabetes	- 5.8574	0.008	Ausencia
Hipertensión arterial	0.8291	0.012	Presencia

5 . - DISCUSSION

5.1. PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS Y ANGIOPLASTIA CORONARIA

5.1.1. REESTENOSIS VERSUS PROGRESION DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Los resultados de este estudio indican que la progresión de la aterosclerosis coronaria y la reestenosis después de la angioplastia coronaria son procesos diferentes. Las incidencias de progresión y de reestenosis en nuestro estudio están dentro de los rangos previamente descritos (81,87, 171,180,181,200-204). La coronariografía realizada un promedio de casi tres años después de la angioplastia reveló progresión de la aterosclerosis coronaria en el 33% de los pacientes que habían desarrollado reestenosis dentro de los 5 meses de la angioplastia en comparación a una progresión del 38 % que fué observada en los pacientes que no habían presentado reestenosis. Por tanto, reestenosis post-angioplastia y progresión de la aterosclerosis coronaria ocurren independientemente.

De manera similar, la progresión ocurre a mucha menor velocidad que la reestenosis. En el estudio angiográfico

realizado a los 5 meses post-angioplastia, el cambio en el porcentaje del diámetro de las estenosis fué mucho más importante para las lesiones con reestenosis que para las lesiones que manifestaban progresión. Se requirió un intervalo medio de 3 años (desde la angioplastia hasta el estudio tardío) antes de que el porcentaje de cambio en las lesiones con progresión alcanzara el nivel observado a los 5 meses para las lesiones con reestenosis. Además, la aparición de reestenosis fué limitada casi exclusivamente al período post-angioplastia inicial: 37 de los 38 pacientes con reestenosis detectada a los 3 años fueron identificados en el reestudio inicial de los 5 meses. Por otra parte, la velocidad de empeoramiento de las lesiones que mostraban progresión fue similar en el intervalo entre la angioplastia y el reestudio inicial respecto al intervalo entre el reestudio inicial y el reestudio tardío. Esta observación no implica necesariamente que la aterosclerosis progrese de una forma gradual y no de una forma incremental, aunque el cambio medio en la velocidad de progresión en los dos intervalos consecutivos fué similar.

Existen pocos estudios que hayan evaluado la relación existente entre la progresión de la aterosclerosis coronaria y la presencia de reestenosis post-angioplastia. En un

estudio preliminar, Hamm et al (187) objetivaron una mayor incidencia de aterosclerosis en arterias no dilatadas de pacientes con reestenosis que en las arterias dilatadas sin reestenosis, aunque Nugent et al (205) describió incidencias similares de progresión de aterosclerosis en arterias con y sin reestenosis. La arteriografía coronaria en estos estudios no se realizó de manera rutinaria y seriada después de la angioplastia. Sin embargo, en nuestro estudio, una serie casi consecutiva de pacientes con angioplastia coronaria inicialmente eficaz, fueron sometidos a estudios angiográficos seriados a los 5 meses y a un intervalo superior a los 18 meses post-angioplastia.

Hwang et al (206) ha documentado unos resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio. La incidencia de progresión de la aterosclerosis coronaria fué similar en los pacientes con reestenosis (47 %) que en los pacientes con persistencia del buen resultado inicial (55 %). Por el contrario, Bechimol et al (207) en una serie consecutiva de pacientes observó que, entre los 5-8 meses post-angioplastia, un 19 % de los pacientes tenían evidencia angiográfica de progresión, de los cuales el 87 % mostraban recurrencia de la estenosis dilatada. El único factor predictivo de progresión en este estudio fue la existencia de reestenosis post-ACTP. Estos datos aparentemente son

contradictorios con los resultados finales de nuestro estudio, aunque la elevada incidencia de progresión observada en los pacientes del estudio de Bechimol et al (207)(5-8 meses post-angioplastia) sugiere una población diferente a la evaluada en nuestro estudio.

5.1.2. FACTORES PREDICTIVOS DE REESTENOSIS Y DE PROGRESION

Unicamente el sexo masculino, el antecedente de tabaquismo y la ausencia angiográfica de disección intimal fueron predictores de reestenosis en el análisis univariado. Los únicos factores relacionados de forma significativa con una mayor incidencia de progresión fueron el antecedente de diabetes y la ausencia de infarto de miocardio previo. Aunque dichas variables han sido identificadas en otros estudios (72), el número de pacientes incluidos en nuestra serie y el diseño del estudio no fueron planteados con la finalidad de identificar factores predictivos de reestenosis o de progresión. Por tanto, los resultados específicos de este subanálisis deben ser observados con precaución. Al mismo tiempo deben considerarse los problemas de significación de múltiples test realizados y la falta de preespecificación de determinadas variables clínicamente revelantes.

5.1.3. CONSIDERACIONES FISIOPATOLOGICAS

La angioplastia coronaria causa laceración de la placa aterosclerótica intimal y una disrupción de la media (17,19,26-28). El proceso de reparación envuelve el depósito de células musculares lisas y fibroblastos cubierto por una capa acelular delgada (24,174,184). La reestenosis puede ocurrir cuando esta respuesta proliferativa y reparativa es excesiva y compromete la luz del vaso (24,174). Sin embargo, el material patológico disponible en humanos para documentar estas anomalías es escaso. Aunque la proliferación de las células musculares lisas intimaes también es un hallazgo importante en el aterogénesis, otras características de la lesión aterosclerótica crónica, tal como los cristales de colesterol, los debris necróticos y la calcificación no han sido descritas en la reestenosis post-angioplastia.

5.1.4. ¿ACELERA LA ANGIOPLASTIA CORONARIA LA ATEROSCLEROSIS?

Unos pocos casos han sido reportados en los que se describen la aparición de lesiones coronarias proximales a los puntos de dilatación poco después de realizada la angioplastia (186,191-193). En la serie más larga (193) 6

pacientes desarrollaron una nueva lesión dentro de los 7 meses siguientes a la angioplastia, incluyendo una lesión en el tronco común, proximal a la zona de dilatación en la descendente anterior. El daño endotelial producido por la instrumentación del vaso puede iniciar una respuesta en la pared dando lugar al desarrollo de estenosis significativas y a la recurrencia de síntomas.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que esta secuencia de eventos debe ser muy infrecuente. La progresión de la enfermedad coronaria ocurre con igual frecuencia en arterias dilatadas y no dilatadas. En el estudio preliminar de Nugent et al (205), también se observó progresión con una frecuencia similar en arterias dilatadas y no dilatadas. Otros estudios han objetivado similares resultados a los documentados en nuestra serie. Bechimol et al (207), Guiteras et al (172) y Bottner et al (208) describen que la progresión de la aterosclerosis coronaria se produjo con similar incidencia en las arterias dilatadas que en las arterias no dilatadas. Estos datos sugieren que la aparición de una nueva lesión proximal a la zona dilatada poco después de la ACTP puede ser un hecho coincidental. Debe considerarse los pocos casos reportados, particularmente teniendo en cuenta el gran número de pacientes que son sometidos a angioplastia coronaria.

5.1.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las estenosis coronarias fueron medidas en el estudio de progresión mediante consenso de tres observadores experimentados. Esta técnica ha sido validada (196) y usada de manera extensa en estudios previos (199-201), aunque sus resultados son menos reproducibles que con el uso de métodos cuantitativos (138,145,148,157,197). Una estricta definición de progresión de la enfermedad coronaria puede ser usada con la medición mediante análisis cuantitativo, aumentando las posibilidades de detección de diferencias de intergrupo en las velocidades de progresión. El número de pacientes en nuestro estudio es relativamente pequeño. Como consecuencia, los factores predictivos de reestenosis (174) o de progresión (200,204) documentados en otros estudios no pueden ser adecuadamente comprados en esta serie.

5.1.6. IMPLICACIONES CLINICAS

Como consecuencia de que nuestros pacientes constituyen una serie casi consecutiva con un seguimiento inicial y tardío angiográfico después de la angioplastia, los momentos temporales de reestenosis y progresión de enfermedad coronaria pueden ser comparados. Las reestenosis ocurren

precozmente después de la angioplastia: 37 de los 38 pacientes con reestenosis la han desarrollado dentro de los 5 primeros meses. En contra, la progresión de las lesiones coronarias puede aparecer en cualquier momento. La posibilidad de que se manifiesten en la arteriografía depende principalmente del intervalo del estudio previo. Entre los 31 pacientes con progresión coronaria en el reestudio tres años después de la angioplastia, sólo 11 mostraban progresión en el angiograma de los 5 meses. Por tanto, la reestenosis fué responsable de 39 de las 51 "nuevas lesiones" aparecidas durante los 5 meses post-angioplastia. La progresión, por el contrario, fue la causa de 41 de las 42 "nuevas lesiones" después de los 6 meses.

Estudios recientes sugieren que fármacos que disminuyen el nivel lipídico pueden retardar la progresión de la aterosclerosis y en algunos casos inducir incluso regresión (209,210). Estudios controlados han mostrado que el diltiazem (179), prostaciclina (183), corticoesteroides (181) y dicumarínicos (178) no previenen la reestenosis. La observación en este estudio de que reestenosis y progresión son procesos no relacionados implica que deben ser requeridos métodos diferentes para prevenirlos. La reestenosis continúa siendo la limitación más importante de la angioplastia coronaria.

5.2. EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ANGIOPLASTIA

Los resultados de este estudio demuestran que en un significativo número de pacientes que han sido sometidos a angioplastia coronaria y que no han presentado precozmente reestenosis, la severidad de la estenosis residual de la lesión dilatada muestra durante el seguimiento una progresiva reducción en su severidad. Globalmente, la estenosis residual que inmediatamente post-ACTP tenía una severidad del $41 \pm 14 \%$, mostró una reducción hasta una severidad del $31 \pm 14 \%$ a los 5 meses, y una posterior disminución hasta el $23 \pm 15 \%$ a los 37 meses post-angioplastia. El diámetro luminal mínimo mostró un incremento paralelo (1.74 ± 0.48 mm inmediatamente post-ACTP, 1.98 ± 0.48 mm a los 5 meses y 2.18 ± 0.57 mm a los 37 meses).

5.2.1. VARIABILIDAD DEL METODO DE ANALISIS CUANTITATIVO

La variabilidad global del método de análisis cuantitativo empleado en nuestro estudio para valorar la

severidad de las estenosis es $\pm 3.82 \%$ para la estimación del porcentaje de estenosis y de ± 0.134 mm para la estimación del diámetro luminal mínimo. Estos valores están dentro del rango de variabilidad de otros métodos de análisis cuantitativo de estenosis coronarias (138). La menor variabilidad de nuestro método fue observada en lesiones mínimas o moderadas. La gran mayoría de estenosis analizadas en este estudio estuvieron dentro de este rango. La reproducibilidad intraobservador fue 0.78, 0.98 y 0.91 respectivamente para la medición del segmento "normal", del diámetro luminal mínimo y del porcentaje de estenosis, respectivamente. En un estudio en el que se analiza la evolución a largo plazo de una estenosis de moderada severidad está plenamente justificada la realización de un análisis cuantitativo de las lesiones. Aunque el porcentaje de estenosis es frecuentemente usado en la clínica, esta medida tiene una mala correlación con el significado fisiológico de la lesión. Además, teniendo en cuenta que en el segmento coronario adyacente, considerado como "normal", ocurren cambios significativos tras la angioplastia (165), la utilización del porcentaje de estenosis en esta evaluación tiene una importante limitación. De forma similar, en nuestro estudio se observó durante el seguimiento una disminución significativa en el diámetro luminal del segmento adyacente. Por tanto, una medición

cuantitativa del diámetro luminal mínimo de la estenosis es obligatoria para analizar la evolución de la estenosis residual.

La severidad de la estenosis residual inmediatamente después de la angioplastia fué del 41 ± 14 %. Hay que considerar que la definición de éxito post-angioplastia fué establecida inicialmente con criterios determinados por análisis visual. Al evaluar las lesiones mediante análisis cuantitativo se observó que el valor medio de la estenosis residual era más severo que el valor medio determinado visualmente. Es conocido que el análisis visual subestima las lesiones moderadas o ligeras (117) y que en el resultado obtenido inmediatamente post-angioplastia, el análisis visual subestima la lesión residual (121-123,163).

5.2.2. ESTUDIOS COMPARATIVOS

Jhonson et al describieron que, en el estudio angiográfico realizado a los 6 meses post-ACTP, en un tercio de sus pacientes se producía un aumento en el diámetro luminal y en el área seccional de la estenosis, en comparación al resultado obtenido inmediatamente post-angioplastia (155). Las lesiones fueron evaluadas mediante

análisis cuantitativo y en algunos casos el cambio observado durante el seguimiento superaba la reducción obtenida inicialmente con la angioplastia. De forma similar, el grupo de Thoraxcenter observó una reducción en la severidad de la estenosis residual en el 66 % de un grupo seleccionado de pacientes que fué estudiado angiográficamente varios meses después de la angioplastia (138). La medición de la severidad de las estenosis fue realizada en este estudio con un método de evaluación cuantitativa mediante análisis computarizado. En este grupo de pacientes los autores documentaron un incremento paralelo en el flujo de reserva coronario.

Tres estudios han analizado mediante seguimiento angiográfico, la evolución anatómica tardía de la estenosis residual post-angioplastia en los pacientes sin reestenosis (170,172,173). La Tabla XXII muestra los datos de estas series en comparación al estudio actual. El seguimiento medio fué de 3 años en nuestro estudio y en el estudio de Rosing et al (170), de 4 años en el estudio de Guiteras et al (172) y de 5 años en el estudio de Sharaf et al (173). En todos ellos se documentó un reducción de la estenosis residual de la lesión dilatada en el control angiográfico tardío. Probablemente el aspecto más interesante es el hecho de que en los 3 estudios en los que existe control

angiográfico precoz y tardío post-angioplastia, la reducción media en la severidad de la estenosis residual es idéntica (7 % en el estudio de Rosing et al (170), 7 % en el estudio de Guiteras et al (172) y 8 % en nuestro estudio).

Tabla XXII.- Estudios con seguimiento angiográfico tardío en los que se ha analizado la evolución de la estenosis residual post-angioplastia en pacientes sin reestenosis.

Autor	Rosing	Guiteras	Sharaf	Estudio actual
Referencia	170	172	173	-
Nº de pacientes	46	42	28	63
Angiografía (meses)				
Precoz	6 ± 2	6 ± 4	-	5 ± 1
Tardía	37 ± 3	49 ± 21	68	37 ± 20
Estenosis (%)				
Post-ACTP	30 ± 13	26 ± 16	28 ± 11	41 ± 14
Angio precoz	26 ± 16	31 ± 17	-	31 ± 14
Angio tardía	19 ± 13	24 ± 12	20 ± 17	23 ± 15

5.2.3. MECANISMO DE LA REDUCCION A LARGO PLAZO DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ANGIOPLASTIA

Nuestros resultados sugieren que, después de la angioplastia coronaria, se produce en determinados pacientes una progresiva reducción en la estenosis residual de la lesión dilatada. A pesar de que se observa, durante el

seguimiento, una ligera disminución en el diámetro luminal de los segmentos "normales" adyacentes a las zonas dilatadas, esta disminución participa muy escasamente en la reducción observada en el porcentaje de la lesión residual. La evolución del diámetro luminal mínimo, en el que se documenta un incremento progresivo del mismo, confirma que la reducción observada a largo plazo en la estenosis residual es a expensas de un verdadero incremento del diámetro absoluto del vaso a nivel de la zona dilatada. Los resultados obtenidos en el subgrupo de 26 pacientes que fueron sometidos a controles angiográficos a los 6, 18 y 54 meses post-angioplastia, confirman que la reducción de la estenosis se produce de una forma progresiva.

Es probable que la reducción de la estenosis residual observada en el primer control angiográfico de los 5 meses, y también documentada por otros autores (138,155,170), puede estar en relación con fenómenos íntimamente ligados al momento del procedimiento. A nivel del segmento dilatado pueden existir, inmediatamente post-angioplastia, acumulación de plaquetas, trombos no visibles angiográficamente o zonas con diferentes grados de disección. Su posterior organización o resolución podría explicar el incremento en el diámetro luminal observado los primeros meses post-angioplastia. En otros casos el aumento

en el diámetro de la luz podría ser consecuencia de la resolución del espasmo que frecuentemente es observado después de la angioplastia a nivel de la zona de dilatación, a pesar del uso de agentes vasodilatadores (155).

La progresiva reducción en la estenosis residual documentada en los posteriores controles angiográficos es de mas difícil explicación. Estudios patológicos han demostrado que, en el momento de la angioplastia, se produce casi constantemente una fractura intimal a nivel de la placa (22,28,29,211). Durante el seguimiento, la reducción en la estenosis residual podría ser consecuencia de una retracción de la parte despegada de la íntima con una fibrosis progresiva y con una completa curación endotelial. En presencia de disección intimal, la medición de la estenosis residual fué realizada en el borde interno, cerca de la luz del vaso. Esta forma de medición probablemente puede influir en el cálculo de la lesión residual inmediatamente post-angioplastia y explicar la reducción de la estenosis observada a los 5 meses post-angioplastia. Sin embargo hay 2 aspectos que hacen poco probable la participación de forma determinante de la disección post-angioplastia en la posterior reducción de la estenosis residual: a) La reducción en la estenosis residual fué también documentada en el intervalo entre el control angiográfico de los 5 meses

y el angiograma tardío. Un estudio angiográfico seriado, realizado para evaluar el momento exacto de aparición de la reestenosis, documentó que la desaparición angiográfica de la imagen de disección se producía, por término medio, al mes de efectuada la angioplastia (165). En nuestro estudio, únicamente se observó persistencia de la imagen angiográfica de disección en el control realizado a los 5 meses en un paciente. b) La incidencia de disección intimal fué similar en los pacientes asignados a los grupos "reducción" y "no reducción", y no fué identificada como una variable predictiva de la reducción a largo plazo en la estenosis residual.

Recientemente se ha desarrollado un nuevo concepto fisiopatológico que relaciona los determinantes biológicos y la hiperplasia intimal en el mecanismo de la evolución de la estenosis residual post-angioplastia (212). Dos determinantes biológicos pueden participar en este mecanismo: las características morfológicas de la lesión y la dinámica del flujo sanguíneo regional. Las características de la lesión incluyen la estructura de la placa y la cantidad de células musculares lisas. Estas proporcionan el substrato anatómico que va a determinar la extensión de la lesión y el grado de proliferación de la

célula muscular lisa. La dinámica del flujo puede determinar el grado de hiperplasia intimal. Un estrés de rozamiento bajo puede promover una importante hiperplasia intimal y causar cambios estructurales en los vasos, disminuyendo la luz, mientras que un estrés de rozamiento elevado ejerce un efecto contrario.

Después de una angioplastia coronaria la geometría de la luz cambia de forma importante. Inmediatamente se produce un proceso activo de proliferación intimal con una nueva endotelización. En este momento existe una relación completamente nueva entre el diámetro de la luz del vaso y el flujo que atraviesa dicha zona. Si persiste una lesión hemodinámicamente significativa, el segmento de salida de la estenosis podría condicionar zonas de importante separación de flujos. Esta situación no sólo aumentará la proliferación intimal sino que también podrá disminuir la luz del vaso una vez que el endotelio se haya recuperado totalmente. La importante proliferación intimal incrementará aun más el área de separación de flujos y el potencial efecto beneficioso del rozamiento del flujo en el segmento de entrada dejará de ejercer su efecto.

Por el contrario, si después de la angioplastia la estenosis residual tiene una separación de flujos relativamente poco importante, la proliferación intimal se retardará debido a que las áreas asociadas a estrés de

rozamiento serán escasas. Al mismo tiempo, el estrés de rozamiento del flujo en el segmento de entrada a la estenosis puede aumentar la luz del vaso y condicionar que las áreas de separación de flujos desaparezcan. Por tanto, el segmento dilatado puede experimentar cambios estructurales para mantener o aumentar el diámetro de la luz intentando optimizar el estrés de rozamiento, incluso si la arteria ha sido correctamente dilatada. En consecuencia, si el estrés de rozamiento del flujo se mantiene a niveles normales o relativamente altos, el engrosamiento intimal puede incluso regresar una vez que el pico de la proliferación intimal se ha completado (213).

5.2.4. FACTORES PREDICTIVOS DE LA REDUCCION A LARGO PLAZO DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ANGIOPLASTIA

Los factores identificados como predictores de reducción en la estenosis residual a largo plazo son los factores contrarios a los identificados como predictores de reestenosis en algunos estudios. Se ha descrito que los pacientes diabéticos tienen una mayor tasa de reestenosis (72). Asimismo, la dilatación de estenosis con balones de menor dimensión que el diámetro de la arteria en la que esta situada la estenosis se ha asociado a una mayor incidencia

de reestenosis (87). La utilización de balones de angioplastia de diámetro superior a la arteria dilatada puede condicionar por una parte cambios en las características de la lesión y en la estructura de la placa con una menor respuesta proliferativa, y por otra la obtención de zonas de separación de flujos poco importantes. Sin embargo, hay que considerar que el empleo de balones de dilatación de un diámetro superior a la arteria dilatada, como puede implicarse de este estudio, está asociado a una mayor incidencia de complicaciones agudas en el momento de realizar el procedimiento (14). Una historia previa de hipertensión arterial ha sido identificada en este estudio como un factor predictivo independiente de la reducción observada a largo plazo en la estenosis residual. La influencia que una presión arterial elevada produce sobre los diferentes componentes de la pared arterial, con un probable mayor estrés de rozamiento en el segmento de entrada puede condicionar que las zonas de separación de flujos desaparezcan y que el engrosamiento intimal regrese (212) reduciendo la estenosis residual.

6.- CONCLUSIONES

6.1. PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS Y ANGIOPLASTIA CORONARIA

La aparición de reestenosis post-angioplastia es un fenómeno independiente de la progresión de la aterosclerosis coronaria. La instrumentalización realizada en los vasos coronarios durante la angioplastia, no acelera el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en la arteria dilatada.

6.2. EVOLUCION DE LA ESTENOSIS RESIDUAL POST-ANGIOPLASTIA

Un número significativo de pacientes con lesiones coronarias que han sido dilatadas de forma eficaz mediante angioplastia y que no presenta reestenosis en el control angiográfico realizado dentro de los primeros 5 meses muestran, durante el seguimiento posterior, una progresiva reducción en la severidad de la estenosis residual. La ausencia de diabetes mellitus, una historia previa de hipertensión arterial y el empleo de una elevada relación entre el diámetro del balón de dilatación y el diámetro de

la arteria dilatada parecen estar en relación con esta reducción.

7. - BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1.- Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of atherosclerotic obstructions: description of new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30: 654-670.

2.- Gruentzig A, Kumpe DA. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruentzig balloon catheter. *Am J Radiol* 1979; 132: 547-552.

3.- Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-68.

4.- Simpson JB, Baim DS, Robert EW, Harrison DC. A new catheter system for coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1216-1222.

5.- Anderson HV, Roubin GS, Leimgruber PP, et al. Measurement transstenotic pressure gradient during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1986; 73: 1223-1230.

6.- Thomas ES, Williams DO, Neiderman AL, Douglas JS, King SB III. Efficacy of a new angioplasty catheter for severely narrowed coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 694-702.

7.- Wyman RM, Safian RD, Portway V, Skillman JJ, McKay RG, Baim DS. Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1400-1406.

8.- Esplugas E, Cequier A. Angioplastia coronaria: formación y competencia. En: Sociedad Española de Cardiología, ed. *Procedimientos y técnicas diagnósticas en Cardiología*. Madrid, McGraw-Hill-Interamericana de España, 1991: 27-28.

9.- Schwartz L, Bourassa MG, Lespérance J, et al. Aspirin and dipyridamol in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1988; 318: 1714-1719.

10.- Baim DS. Coronary angioplasty. En: Grossman W, Baim DS, ed. *Cardiac catheterization, angiography, and intervention*. Philadelphia, Lea & Febiger 1991: 441-466.

11.- Kaltenbach M, Beyers J, Walter S, Klepzig H, Schmidts L. Prolonged application of pressure in transluminal angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1984; 10: 213-219.

12.- Waller BF. The eccentric coronary atherosclerotic plaque: morphologic observations and clinical relevance. *Clin Cardiol* 1989; 12: 14-20.

13.- Serruys PW, Reiber JHC, Wijns W, et al. Assessment of percutaneous transluminal coronary angioplasty by quantitative coronary angiography: diameter versus densitometric area measurements. *Am J Cardiol* 1984; 54: 482-488.

14.- Roubin GS, Douglas JS, King SB III, et al. Influence of balloon size on initial success, acute complications, and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a prospective randomized study. *Circulation* 1988; 78: 557-565.

15.- Nichols AB, Smith R, Berke AD, Shlofmitz RA, Powers ER. Importance of balloon size in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1094-1100.

16.- Simpfendorfer C, Belardi J, Bellamy G, et al. Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987; 59: 267-269.

17.- Block PC, Myler RK, Stertz S, Fallon JT. Morphology after transluminal angioplasty in humans beings. *N Engl J Med* 1981; 305: 382-385.

18.- Waller BF, McManus BM, Gorfinkel HJ, et al. Status of the major coronary arteries 80 to 150 days after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Analysis of 5 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983; 5: 403-421.

19.- Mizuno K, Kurita A, Imazeki N. Pathological findings after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Br Heart J* 1984; 52: 588-590.

20.- Waller BF, Gorfinkel HJ, Rogers FJ, Kent KM, Roberts WC. Early and late morphologic changes in major epicardial coronary arteries after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984; 43: 42C-47C.

21.- Waller BF. "Crackers, breakers, stretchers, drillers, scrapers, shavers, burners, welders and melters"-The future treatment of atherosclerotic coronary artery

disease? A clinical-morphologic assessment. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 969-987.

22.- Waller BF, Dillon JC, Cowley MH. Plaque hematoma and coronary dissection with percutaneous transluminal angioplasty (PTCA) of severely stenotic lesions. Morphologic coronary observations in 5 men within 30 days of PTCA (abstr). Circulation 1983; 68 (suppl III): III-144.

23.- Waller BF, Rothbaum DA, Pinkerton CA, et al. Status of the myocardium and infarct-related coronary artery in 19 necropsy patients with acute recanalization using pharmacologic, mechanical or combined types of reperfusion therapy. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 785-801.

24.- Austin GE, Ratliff NB, Hollman J, Tabei S, Phillips DF. Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 369-375.

25.- Gruentzig AR. Transluminal dilation of coronary artery stenosis (Letter to the editor). Lancet 1978; 1: 263.

26.- Block PC, Baughman KL, Pasternak RC, Fallon JT. Transluminal angioplasty: correlation of morphologic and angiographic findings in an experimental model. Circulation 1980; 61: 778-785.

27.- Faxon DP, Weber VJ, Haudenschild C, Gottsman SB, McGovern WA, Ryan TJ. Acute effects of transluminal angioplasty in three experimental models of atherosclerosis. Arteriosclerosis 1982; 2: 125-133.

28.- Baughman KL, Pasternak RC, Fallon JT, Block PC. Transluminal coronary angioplasty of postmortem humans hearts. Am J Cardiol 1981; 48: 1044-1047.

29.- Waller BF. Pathology of coronary balloon angioplasty and related topics. En: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990: 395-451.

30.- Saner HG, Gobel FL, Salomonowitz E, Erlien DA, Edwards JE. The disease-free wall in coronary atherosclerosis: its relation to degree of obstruction. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 1096-1099.

31.- Kent KM, Bentivoglio LG, Block PC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report from the registry of the National Heart, Lung, and Blood

Institute. Am J Cardiol 1982; 49: 2011-2020.

32.- Proceedings of the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop of the outcome of percutaneous transluminal angioplasty. Am J Cardiol 1984; 53: 1C-8C.

33.- Meier B, Gruentzig AR, Hollman J, Ischinger T, Bradford JM. Does length or eccentricity of coronary stenoses influence the outcome of transluminal dilatation? Circulation 1983; 67: 497-499.

34.- Vivekaphirat V, Zapala C, Foschi AE. Clinical experience with the use of the angled-balloon dilatation catheter. Cathet Cardiovasc Diagn 1989; 17: 121-125.

35.- Safian RD, McCabe CH, Sipperly ME, McKay RG, Baim DS. Initial success and long-term follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic total occlusions versus conventional stenosis. Am J Cardiol 1988; 61: 23G-28G.

36.- Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Procedural outcome of angioplasty for total coronary occlusion: an analysis of 971 lesions in 905 patients. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 849-856.

37.- Holt GW, Sugrul DD, Bresnahan JF, et al. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty for unstable angina in patients 70 years of age and older. Am J Cardiol 1988; 61: 994-997.

38.- Lee L, Erbel R, Brown TM, Laufer N, Meyer J, O'Neill WW. Multicenter registry of angioplasty therapy of cardiogenic shock: initial and long-term survival. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 599-603.

39.- O'Neill WW. Angioplasty therapy of cardiogenic shock: are randomized trials necessary? J Am Coll Cardiol 1992; 19: 915-917.

40.- Editorial. BARI, CABRI, EAST, GABI, and RITA: coronary angioplasty on trial. Lancet; 335: 1315-1316.

41.- O'Keefe JH, Hartzler GO, Rutherford BD, et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. Am J Cardiol 1989; 54: 144-148.

42.- Kussmaul WG. Percutaneous angioplasty of coronary bypass grafts: an emerging consensus. Cathet Cardiovasc Diagn 1988; 15: 1-4.

43.- Aueron F, Gruentzig A. Distal embolization of a coronary artery bypass graft atheroma during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1984; 53: 953-954.

44.- Shimshak TM, Giorgi LV, Johnson WL, et al. Application of percutaneous transluminal coronary angioplasty to the internal mammary artery graft. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1205-1214.

45.- Douglas JS, Gruentzig AR, King SB III, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with prior coronary bypass surgery. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 745-754.

46.- Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, on behalf on the Veterans Affairs ACME investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. N Engl J Med 1992; 326: 10-16.

47.- DeFeyter PJ, Serruys PW, vandenBrand M, et al. Emergency coronary angioplasty in refractory unstable angina. N Engl J Med 1985; 313: 342-346.

48.- O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon P, et al. A prospective randomized trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty therapy of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1986; 314: 812-828.

49.- Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 328: 673-679.

50.- Zijlstra F, Jan de Boer M, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 328: 680-684.

51.- Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. N Eng J Med 1993; 328: 685-691.

52.- Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1987; 317: 581-588.

53.- Simoons ML, Arnold A, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. Lancet 1988; 2: 197-203.

54.- The TIMI Research Group. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI-IIA results. JAMA 1988; 260: 2849-2858.

55.- Ellis SG, Van de Werf F, Ribeiro E, Topol EJ. Present status of rescue coronary angioplasty: current polarization of opinion and randomized trials. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 681-686.

56.- The TIMI Research Group. Comparison of invasive and conservative strategy following intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II trial. N Engl J Med 1989; 320: 618-627.

57.- De Bono DP. SWIFT trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. Br Med J 1991; 302: 555-560.

58.- Cerqueira MD, Maynard C, Ritchie JL, Davis KB, Kennedy JW. Long-term survival in 618 patients from the western Washington streptokinase in myocardial infarction trials. J Am Coll Cardiol. 1992; 20: 1452-1459.

59.- Leung WH, Lau CP. Effects of severity of the residual stenosis of the infarct-related coronary artery on left ventricular dilation and function after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 307-313.

60.- Montalescot G, Faraggi M, Drobinski G, et al. Myocardial viability in patients with Q wave myocardial infarction and no residual ischemia. Circulation 1992; 86: 47-55.

61.- Bredlau CE, Roubin GS, Leimgruber PP, Douglas JS, King SB III, Gruentzig AR. In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. Circulation 1985; 72: 1044-1052.

62.- Sanborn TA, Faxon DP, Weber VJ, Haudenschild, Gottsman SB, Ryan TJ. The mechanism of transluminal angioplasty: evidence of formation of aneurysms in

experimental atherosclerosis. *Circulation* 1983; 68: 1136-1140.

63.- McBride W, Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. *N Engl J Med* 1988; 318: 1734-1737.

64.- Holmes DR, Vlietstra RE, Mock MB, et al. Angiographic changes produced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1983; 51: 676-683.

65.- Hill JA, Margolis JR, Feldman RL, et al. Coronary arterial aneurysm formation after balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1983; 52: 261-264.

66.- Ellis SG, Roubin GS, King SB III, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation* 1988; 77: 372-379.

67.- Detre K, Holubkov R, Kelsey S, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981: The NHLBI Registry. *N Engl J Med* 1988; 31: 265-270.

68.- Sinclair IN, McCabe CH, Sipperly ME, Baim DS. Predictors, therapeutic options and long-term outcome of abrupt reclosure. *Am J Cardiol* 1988; 61: 61G-66G.

69.- MacDonald RG, Feldman RL, Conti CR, Pepine CG. Thromboembolic complications of coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984; 54: 916-917.

70.- Meier B, Gruentzig AR, King SB III, et al. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984; 53: 10-14.

71.- Saffitz JE, Rose TE, Oaks JB, Roberts WC. Coronary arterial rupture during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1983; 51: 902-904.

72.- Califf RM, Ohman EM, Frid DJ, et al. Restenosis: the clinical issues. En: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990: 363-394.

73.- Serruys PW, Hermans WRM, Rensing BJ, De Feyter PJ. Pharmacological prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): overview and methodological considerations. En: Reiber JHC, Serruys PW, eds. *Advances in quantitative coronary arteriography*. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers,

1993: 329-350.

74.- Bourassa MG, Lespérance J, Eastwood C, et al. Clinical, physiologic, anatomic and procedural factors predictive of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 368-376.

75.- Bergelson BA, Jacobs AK, Small DM. Lipoproteins predict restenosis after PTCA (abstr). *Circulation* 1989; 80 (suppl II): II-65.

76.- Hearn JA, Donohue BC, King SB, et al. Does serum Lp(a) predict restenosis after PTCA ? (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1990; 15 (suppl A): 205A.

77.- Austin GE, Hollman J, Lynn MJ, Meier B. Serum lipoprotein levels fail to predict postangioplasty recurrent coronary artery stenosis. *Cleve Clin J Med* 1989; 56: 509-514.

78.- Huber K, Jorg M, Resch I, et al. Association of a significant increase of plasminogen activator inhibitor-1 with the development of coronary restenosis in patients after PTCA (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 209A.

79.- Khan JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Hartzler GO. Short- and long-term outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic dialysis patients. *Am Heart J* 1990; 119: 484-489.

80.- Hermans WRM, Rensing BJ, Kelder JC, De Feyter PJ, Serruys PW. Postangioplasty restenosis rate between segments of the major coronary arteries. *Am J Cardiol* 1992; 69: 194-200.

81.- Kaltenbach M, Kober G, Scherer D, Vallbracht C. Recurrence rate after successful coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1985; 6: 276-281.

82.- Reeder GS, Bresnahan JF, Holmes DR Jr, et al. Angioplasty for aortocoronary bypass graft stenosis. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 14-19.

83.- Cote G, Myler RK, Stertzner SH, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of stenotic coronary artery bypass grafts: 5 years' experience. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 8-17.

84.- Topol EJ, Ellis SG, Fishman J, et al. Multicenter study of percutaneous transluminal angioplasty for right coronary artery ostial stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1214-1218.

85.- Melchior JP, Meier B, Urban P, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol* 1987; 59: 535-538.

86.- Lambert M, Bonan R, Cote G, et al. Multiple coronary angioplasty: a model to discriminate systemic and procedural factors related with restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 310-314.

87.- Guiteras P, Bourassa MG, David PR, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Montreal Heart Institute experience. *Am J Cardiol* 1987; 60: 50B-55B.

88.- Mata LA, Bosch X, David PR, Rapold HJ, Corcos T, Bourassa MG. Clinical and angiographic assessment 6 months after double vessel percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1239-1244.

89.- Ellis SG, Roubin GS, King SB III, Douglas JS Jr, Cox WR. Importance of stenosis morphology in the estimation of restenosis risk after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1989; 63: 30-34.

90.- Pepine CJ, Hirshfeld JW, Macdonald RG, et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. M-Heart Group. *Circulation* 1990; 81: 1753-1761.

91.- McGill HC Jr, ed. The geographic pathology of atherosclerosis. Baltimore, Williams & Wilkins 1968: 1-193.

92.- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.

93.- Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 323-340.

94.- Faggiotto A, Ross R. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 341-356.

95.- Burke JM, Ross R. Synthesis of connective tissue macromolecules by smooth muscle. *Int Rev Connect Tissue Res* 1979; 8: 119-157.

96.- Ockene IS, Shay MJ, Alpert JS, Weiner BH, Dalen

JE. Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms. N Engl J Med 1980; 303: 1249-1252.

97.- Opherk D, Zebe H, Weihe E, et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. Circulation 1981; 63: 817-825.

98.- Cannon RO, Leon MB, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Chest pain and "normal" coronary arteries - role of small coronary arteries. Am J Cardiol 1985; 55: 50B-60B.

99.- Pasternac A, Noble J, Streulens Y, Elie R, Henschke C, Bourassa MG. Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. Circulation 1982; 65: 778-789.

100.- Rubenfire M, Blevins RD, Barnhart M, Housholder S, Selik N, Mammen EF. Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1986; 57: 657-660.

101.- Sones FR Jr, Shirey EK, Prondfit WL, Westcott RN. Cine-coronary arteriography (abstract). Circulation 1959; 20: 773.

102.- ACC/AHA Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Angiography). Guidelines for coronary angiography. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 935-950.

103.- ACC/AHA Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1988; 78: 486-502.

104.- Mainar V, Gomez-Recio M, Martinez-Elbal L, Pan M. Registro Nacional de actividad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista en los años 1990 y 1991. Rev Esp Cardiol 1992; 45: 622-626.

105.- Baim DS, Grossman W. Coronary angiography. En: W Grossman, ed. Cardiac catheterization and angiography. Filadelfia, Lea & Febiger, 1986: 173-199.

106.- Yang SS, Bentivoglio LG, Maranhao V, Goldberg H. From cardiac catheterization data to hemodynamic parameters. Filadelfia, FA Davis Company, 1988.

107.- Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic

basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol 1974; 33: 87-94.

108.- Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 1974; 34: 48-55.

109.- Davies MJ. A pathologist's view of quantitative coronary arteriography. En: Reiber JHC, Serruys PW, eds. Advances in quantitative coronary arteriography. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1993; 3-14.

110.- Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, Conti CR. Hemodynamic significance of the length of a coronary arterial narrowing. Am J Cardiol 1978; 41: 865-871.

111.- White CW, Wrigth CB, Doty DB, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of coronary stenosis?. N Engl J Med 1984; 310: 819-824.

112.- Harrison DG, White CW, Hiratzka LF, et al. The value of lesion cross sectional area determined by quantitative coronary angiography in assessing the physiologic significance of proximal left anterior descending coronary artery stenoses. Circulation 1984; 69: 1111-1119.

113.- Marcus ML, Skorton DJ, Johnson MR, Collins SM, Harrison DG, Kerber RE. Visual estimates of percent diameter coronary stenosis: "a battered gold standard". J Am Coll Cardiol 1988; 11: 882-885.

114.- Zin LM, Miller SE, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. Circulation 1976; 53: 627-632.

115.- DeRouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. Circulation 1977; 55: 324-328.

116.- Detre KM, Wright E, Murphy M, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary angiograms. Circulation 1975; 52: 979-986.

117.- Scoblionko DP, Brown G, Mitten S, et al. A new digital electronic caliper for measurement of coronary arterial stenosis: comparisons with visual estimates and

computer-assisted measurement. Am J Cardiol 1984; 53: 689-693.

118.- Robbins SL, Rodriguez FL, Wragy AL, Fish SJ. Problems in the quantitation of coronary atherosclerosis. Am J Cardiol 1966; 18: 153-159.

119.- Vlodayer Z, French R, Van Tassel RA, Edwards JE. Correlation of the antemortem coronary arteriogram and postmortem specimen. Circulation 1973; 47: 162-169.

120.- Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lesperance J. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. Circulation 1974; 49: 703-708.

121.- Katritsis D, Lythall DA, Cooper IC, Crowther A, Webb-People MM. Assessment of coronary angioplasty: comparison of visual assessment, hand-held caliper measurement and automated digital quantitation. Cathet Cardiovasc Diagn 1988; 15: 237-242.

122.- Katritsis D, Lythall DA, Anderson MH, Cooper IC, Webb-People MM. Assessment of coronary angioplasty by an automated digital angiographic method. Am Heart J 1988; 116: 1181-1187.

123.- Goldberg RK, Kleiman NS, Minor ST, Abukhalil J, Raizner AE. Comparison of quantitative coronary angiography to visual estimates of lesion severity pre- and post-PTCA. Am Heart J 1990; 119: 178-184.

124.- Dehmer GJ, Popma JJ, Van Den Berg EK, et al. Reduction in the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids. N Engl J Med 1988; 319: 733-740.

125.- Vas R, Eigler N, Miyazono C et al. Digital quantification eliminates intraobserver and interobserver variability in the evaluation of coronary artery stenosis. Am J Cardiol 1985; 56: 718-723.

126.- Kalbfleisch SJ, McGillem MJ, Pinto IMF, Kavanaugh KM, DeBoe SF, Mancini GBJ. Comparison of automated quantitative coronary angiography with caliper measurements of percent diameter stenosis. Am J Cardiol 1990; 65: 1181-1184.

127.- Vlodayer Z, Edwards JE. Pathology of coronary arteriosclerosis. Prog Cardiovasc Dis 1971; 14: 256-261.

128.- Thomas AC, Davies MJ, Dilly S, Dilly N, Franc F. Potential errors in the estimation of coronary arterial stenosis from clinical arteriography with reference to the shape of the coronary arterial lumen. Br Heart J 1986; 55: 129-139.

129.- McPherson DD, Kieso RA, Marcus ML, Kerber RE. Delineation of the extent of coronary atherosclerosis by high frequency epicardial echocardiography. N Engl J Med 1987; 316: 304-308.

130.- Hutchins GM, Miner MM, Boitnott JK. Vessel caliper and branch-angle of human coronary artery branch points. Circ Res 1976; 38: 572-576.

131.- Christensen EE, Curry TS III, Dowdey JE. An introduction to the physics of diagnostic radiology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1978.

132.- Spears JR, Sandor T, Als AV, et al. Computerized image analysis for quantitative measurement of vessel diameter from cineangiograms. Circulation 1983; 68: 453-461.

133.- Klein LW, Agrual JB, Rosenberg MC, et al. Assessment of coronary artery stenoses by digital subtraction angiography: a pathologo-anatomic validation. Am Heart J 1987; 113: 1011-1017.

134.- Mancini CBJ, Simon SB, Mc Gillem MJ, LeFree MT, Friedman HZ, Vogel RA. Automated quantitative coronary arteriography: morphologic and physiologic validation in vivo of a rapid digital angiographic method. Circulation 1987; 75: 452-460.

135.- Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. Circulation 1987; 75: 723-732.

136.- Zijlstra F, Van Ommeren J, Reiber JHC, Serruys PW. Does the quantitative assessment of coronary artery dimensions predict the physiologic significance of a coronary stenosis ? Circulation 1987; 75: 1154-1161.

137.- Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. Circulation 1977; 55: 329-337.

138.- Reiber JHC, Serruys PW, Kooijman CJ, Wijns W, Slager CJ, Gerbrands JJ, et al. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation* 1985; 71: 280-288.

139.- Reiber JHC, Kooijman CJ, Boer A, Serruys PW. Assessment of dimensions and image quality of coronary contrast catheters from cineangiograms. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1985; 11: 521-531.

140.- Levin DC, Gardiner GA. Coronary arteriography. En: E Braunwald, ed. *Heart Disease*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1988: 268-310.

141.- Sandor T, Als AV, Paulin S. Cine-densitometric measurement of coronary arterial stenoses. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1979; 5: 229-245.

142.- Nichols AB, Gabrieli CFO, Fenoglio JJ, Esser PD. Quantification of relative coronary arterial stenosis by cine-videodensitometric analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1984; 69: 512-522.

143.- Mancini GBJ. Digital coronary angiography in the evaluation of interventional techniques. En: EJ Topol, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990: 751-768.

144.- Herrold EM, Goldberg HL, Borer JS, Wong K, Moses JW. Relative insensitivity of densitometric stenosis measurement to lumen edge determination. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1570-1577.

145.- Strauss BH, Morel MAM, Van Swijndregt EJM, et al. The use of quantitative coronary angiography in interventional cardiology. En: Reiber JHC, Serruys PW, eds. *Advances in quantitative coronary arteriography*. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1993; 397-441.

146.- Kalbfleisch SJ, McGillem MJ, Simon SB, DeBoe SF, Pinto IMF, Mancini JGB. Automated quantitation of indexes of coronary lesion complexity: comparison between patients with stable and unstable angina. *Circulation* 1990; 82: 439-447.

147.- Sanz ML, Mansini J, LeFree MT, Michelson JK, Starling MR, Vogel RA, et al. Variability of quantitative digital subtraction coronary angiography before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987; 60: 55-60.

148.- Ellis S, Sanders W, Goulet C, et al. Optimal detection of the progression of coronary artery disease: comparison of methods suitable for risk factor intervention trials. *Circulation* 1986; 74: 1235-1242.

149.- Glasgow S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.

150.- Hermans WRM, Rensing BJ, Pameyer J, Serruys PW. Experiences of a quantitative coronary angiographic core laboratory in restenosis prevention trials. En: Reiber JHC, Serruys PW, eds. *Advances in quantitative coronary arteriography*. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1993; 177-192.

151.- Pasternak RC, Baughman KL, Fallon JT, Block PC. Scanning electron microscopy after coronary transluminal angioplasty of normal canine coronary arteries. *Am J Cardiol* 1980; 45: 591-598.

152.- Lyon RT, Zarins CK, Lu CT, Yang CF, Glasgow S. Vessel, plaque, and lumen morphology after transluminal balloon angioplasty: quantitative study in distended human arteries. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 306-314.

153.- Kohchi K, Takebayashi S, Block PC, Horoki T, Nobuyoshi M. Arterial changes after transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 592-599.

154.- Mancini JGB. Quantitative coronary arteriographic methods in the interventional catheterization laboratory: an update and perspective. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 23B-33B.

155.- Johnson MR, Brayden GP, Ericksen EE, Collins SM, Skorton DJ, Harrison DG, et al: Changes in cross-sectional area of the coronary lumen in the six months after angioplasty: a quantitative analysis of the variable response to percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 1986; 73: 467-475.

156.- Nichols AB, Berke AD, Han J, Reison DS, Watson RM, Powers ER. Cinevideodensitometric analysis of the effect of coronary angioplasty on coronary stenotic dimensions. *Am Heart J* 1988; 115: 722-732.

157.- Tobis J, Nalcioglu O, Johnston WD, Qu L, Reese T, Sato D, et al. Videodensitometric determination of minimum coronary arterial luminal diameter before and after angioplasty. *Am J Cardiol* 1987; 59: 38-44.

158.- Katritsis D, Webb-People MM. Angiographic quantitation of the results of coronary angioplasty: where do we stand ? Cathet Cardiovasc Diagn 1990; 21: 65-71.

159.- Fischell TA, Derby G, Tse TM, Stadius ML. Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1988; 78: 1323-1334.

160.- Drexler H, Zaiher AM, Wollschlager H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Flow-dependent coronary arterial dilatation in humans. Circulation 1989; 80: 466-474.

161.- Hermans WR, Rensing BJ, Foley DP, et al. Therapeutic dissection after successful coronary balloon angioplasty: no influence on restenosis or on clinical outcome in 693 patients. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 767-780.

162.- Black AJR, Namay DL, Niederman AL, et al. Tear or dissection after coronary angioplasty. Morphologic correlates of an ischaemic complication. Circulation 1989; 79: 1035-1042.

163.- Holmes DR, Schwartz RS, Webster MW. Coronary restenosis: what have we learned from angiography. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 14B-22B.

164.- Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. Circulation 1988; 72: 361-371.

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

166.- The MERCATOR study group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty ? Circulation 1992; 84: 100-110.

167.- Rensing BJ, Hermans WRM, Deckers JW, de Feyter PJ, Tijssen JGP, Serruys PW. Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty follows a near Gaussian distribution. A quantitative angiographic study in 1445 successfully dilated lesions. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 939-945.

168.- Kent KM, Bonow RD, Rosing DR, et al. Improved myocardial function during exercise after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1982; 306: 441-446.

169.- Serruys PW, Wijns W, Van den Brand M, et al. Left ventricular performance, regional blood flow, wall motion, and lactate metabolism during transluminal angioplasty. *Circulation* 1984; 70: 25-36.

170.- Rosing DR, Cannon RO, Watson RM, et al. Three year anatomic, functional and clinical follow-up after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1-7.

171.- Gruentzig AR, King SB III, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *N Engl J Med* 1987; 316: 1127-1132.

172.- Guiteras P, Tomas L, Varas C, et al. Five years of angiographic and clinical follow-up after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1989; 10 (suppl G): 42-48.

173.- Sharaf B, Riley RS, Drew TM, Williams DO. Late (five to eight years) clinical and angiographic assessment of patients undergoing successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; 69: 965-967.

174.- Blackshear JL, O'Callaghan WG, Califf RM. Medical approaches to prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 834-848.

175.- Myler RK, Shaw RE, Stertzner SH, Clark DA, Fishman J, Murphy MC. Recurrence after coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1987; 13: 77-86.

176.- Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, et al. Restenosis after coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986; 73: 710-717.

177.- Leimgruber PP, Roubin GS, Anderson HV, et al. Influence of intimal dissection on restenosis after successful coronary angioplasty. *Circulation* 1985; 72: 530-535.

178.- Thornton MA, Gruentzig AR, Hollman J, King SB, Douglas JS. Coumadin and aspirin in prevention of recurrence

after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation* 1984; 69: 721-727.

179.- Corcos P, David PR, Guiteras PV, et al. Failure of diltiazem to prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1985; 109: 926-931.

180.- Urban P, Buller N, Fox K, Shapiro L, Bayliss J, Rickards A. Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *Br Heart J* 1988; 60: 485-488.

181.- Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J, Douglas JS Jr, King SB III. Effects of 18 to 24 hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J* 1989; 117: 777-782.

182.- Reis GJ, Boucher TM, Sipperly ME, et al. Randomised trial of fish oil for prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Lancet* 1989; 2: 177-181.

183.- Knudtson M, Flintoft V, Hansen J, Duff H. Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 691-697.

184.- Faxon DP, Sanborn TA, Handenschild CC, Ryan TJ. Effect of antiplatelet therapy on restenosis after experimental angioplasty. *Am J Cardiol* 1984; 53: 73C-76C.

185.- Chesebro JH, Lam JYT, Badimon L, Fuster V. Restenosis after arterial angioplasty: a hemorheologic response to injury. *Am J Cardiol* 1987; 60: 10B-16B.

186.- Waller BF, Pinkerton CA, Foster LN. Morphologic evidence of accelerated left main coronary artery stenosis: a late complication of percutaneous transluminal balloon coronary angioplasty of the proximal left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1019-1023.

187.- Hamm C, Kupper W, Thier W, Mathey DG, Bleifeld W. Factors predicting recurrent stenosis in patients with successful coronary angioplasty (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 518.

188.- Wolinsky H. Insights into coronary angioplasty-induced restenosis for examination of atherogenesis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 65B-67B.

189.- Roubin GS, King SB III, Douglas JS Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Emory University Hospital experience. Am J Cardiol 1987; 60: 39B-43B.

190.- MacDonald RG, Panush RS, Pepine CJ. Rationale for use of glucocorticoids in modification of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1987; 60: 56B-60B.

191.- Graf RH, Verani MS. Left main coronary artery stenosis: a possible complication of transluminal coronary angioplasty. Cathet Cardiovasc Diagn 1984; 10: 163-166.

192.- Slack JD, Pinkerton CA. Subacute left main coronary stenosis: an unusual but serious complication of percutaneous transluminal coronary angioplasty. Angiology 1985; 36: 130-136.

193.- Hamby RI, Amin HS, Gulotta SJ, Ricciardi R. Coronary artery stenosis complicating coronary angioplasty: report of six cases. Am Heart J 1987; 114: 639-643.

194.- Lespérance J, Saltiel J, Petitclerc R, Bourassa MG. Angulated views in the sagittal plane for improved accuracy of cinecoronary angiography. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1974; 121: 565-574.

195.- Austin WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation 1975; 51(suppl V): V-40.

196.- Sanmarco ME, Brooks SH, Blankenhorn DH. Reproducibility of a consensus panel in the interpretation of coronary angiograms. Am Heart J 1978; 96: 430-437.

197.- Reiber JHC, Kooijman CJ, Slager CJ, et al. Coronary artery dimensions from cineangiograms: methodology and validation of a computer-assisted analysis procedure. IEEE Trans Med Imag 1984; MI-3: 131-140.

198.- Bourassa MG, Alderman EL, Bertrand M, et al. Report of the joint ISFC/WHO Task Force on Coronary Angioplasty: special report. Circulation 1988; 78: 780-789.

199.- Moise A, Bourassa MG, Thérroux P, et al. Prognostic significance of progression of coronary artery disease. Am J Cardiol 1985; 55: 941-946.

200.- Moise A, Th  roux P, Taeymans Y, et al. Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 685-689.

201.- Moise A, Th  roux P, Taeymans Y, et al. Clinical and angiographic factors associated with progression of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 659-667.

202.- Bemis CE, Gorlin R, Kemp HG, Herman MV. Progression of coronary artery disease. A clinical arteriographic study. *Circulation* 1973; 47: 455-464.

203.- Kramer JR, Matsuda Y, Mulligan JC, Aronow M, Proudfit WL. Progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1987; 63: 519-526.

204.- Vanhaecke J, Piessens J, Van de Werf F, Willems JL, De Geest H. Angiographic evolution of coronary atherosclerosis in non-operated patients. *Eur Heart J* 1983; 4: 547-556.

205.- Nugent K, Roubin G, Ellis S, Gruentzig A. Disease progression after coronary angioplasty (PTCA): relation to vessel instrumentation (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 21A.

206.- Hwang MH, Sihdu P, Pacold I, Johnson S, Scanlon PJ, Loeb HS. Progression of coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1988; 115: 297-301.

207.- Benchimol D, Benchimol H, Bonnet J, Dartigues JF, Couffinhal T, Bricaud H. Risk factors for progression of atherosclerosis six months after balloon angioplasty of coronary stenosis.

208.- Bottner RK, Green CE, Ewels CJ, Recientes E, Patrissi GA, Kent KM. Recurrent ischemia more than 1 year after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. An analysis of the extent and anatomic pattern of coronary disease. *Circulation* 198; 80: 1580-1584.

209.- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.

210.- Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary

atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. JAMA 1987; 257: 3233-3240.

211.- Kohchi K, Takebayashi S, Block PC, Hiroki T, Nobuyoshi M. Arterial changes after percutaneous transluminal coronary angioplasty: results at autopsy. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 582-599.

212.- Liu MW, Roubin GS, King III SB. Restenosis after coronary angioplasty. Potencial biologic determinants and role of intimal hyperplasia. Circulation 1989; 79: 1374-1387.

213.- Stemerman MB, Spaet TH, Pitlick F, Cintron J, Lejnieks I, Tiell ML. Intimal healing: the pattern of reendothelization and intimal thickening. Am J Pathol 1977; 87: 125-142.