

Estado actual del ultrasonido intravascular

Drs. Juan Simón Muñoz R*, Francisco Tortoledo R**, Leonardo Izaguirre B**

INTRODUCCIÓN

Desde su introducción por Sones en 1958, la angiografía ha representado la técnica de imágenes más útil para la orientación del tratamiento de la enfermedad arterial coronaria (EAC); sin embargo, recientes avances tecnológicos en la adquisición de imágenes por ultrasonido, han procurado un importante desarrollo, permitido por la presencia de sistemas de catéteres miniaturizados capaces de generar imágenes en tiempo real del lumen de las arterias coronarias (1-3).

En valor del ultrasonido intravascular (UIV) se origina principalmente de dos hallazgos claves: su perspectiva tomográfica y la habilidad para determinar directamente las imágenes de ateromas dentro de las arterias coronarias (4). En vista de que la angiografía representa el diámetro intraluminal de la anatomía coronaria como una silueta plana, la imagen directa del ateroma dentro de la pared del vaso creada por el ultrasonido, permite obtener mediciones nuevas y más específicas con respecto al tamaño del ateroma, su distribución y composición, así como información adicional concerniente a la composición de la pared de los vasos y el significado clínico de las lesiones (5). Sin embargo, la aplicación de esta nueva técnica de imágenes debe estar documentada en forma rigurosa por la guía fluoroscópica del árbol coronario en la

angiografía, por la cual se debe considerar que el UIV es un método suplementario y complementario de la angiografía.

Revisaremos la justificación, los métodos y la interpretación del UIV, además de su aplicación en los diferentes procedimientos diagnósticos y terapéuticos dentro de las arterias coronarias.

Justificación

La consideración del uso de UIV, está basada en 2 razones: Las limitaciones de la angiografía y las ventajas propias del ultrasonido intravascular.

A pesar de que la angiografía es la mejor herramienta para definir la EAC, múltiples estudios han señalado sus limitaciones basados en la presencia de factores técnicos y biológicos (5) (Cuadro 1). Desde el punto de vista técnico, la variabilidad interobservador e intraobservador en la interpretación de los angiogramas es clínicamente significativa (6). En algunos estudios, las diferencias observadas en la estimación visual de la severidad de la estenosis alcanza hasta un 50% (7,8), así como las frecuentes discrepancias entre los hallazgos histológicos *postmortem* y las descripciones angiográficas con respecto a la verdadera extensión de las lesiones ateroscleróticas (9-12). Asimismo, son frecuentes las subestimaciones de las lesiones coronarias por múltiples causas: proyecciones angiográficas inadecuadas, efecto de escorzo de la arteria, superposición de las ramas de la arteria y remodelación positiva de la misma, descrito por Glagov y col. (13), caracterizada por el desplazamiento hacia fuera de la pared externa del vaso en segmentos con aterosclerosis.

*Médico pasante del Laboratorio de Exploraciones e Intervenciones Cardiovasculares del Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela. Residente del curso de Posgrado de Cardiología en el Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiología. Sao Paulo. Brasil.

**Laboratorio de Exploraciones e Intervenciones Cardiovasculares del Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

Cuadro 1

Factores que contribuyen a la subestimación (s) y a la sobrestimación (S) de la lesión angiográfica coronaria

Técnicos	Biológicos
Variabilidad intra e interobservador (s,S)	Vasoespasma (S)
Llenado inadecuado de la arteria con contraste (s,S)	Estrechez aterosclerótica difusa (s)
Proyecciones angiográficas inadecuadas (s)	Estenosis corta concéntrica (s)
Efecto de escorzo de la arteria (s)	Luz arterial en forma de luna creciente, hendidura y/o estrella (s)
Superposición o superimposición de las ramas de la arteria (s,S)	Segmentos recanalizados con canales múltiples (s)
	Obstrucción distal (s)

Las ventajas inherentes al UIV están basadas en la cuantificación precisa de la enfermedad coronaria aterosclerótica (14-16). La orientación tomográfica del ultrasonido facilita la visualización de los 360 grados de la circunferencia de la pared del vaso, y permite visualizar la extensión de la enfermedad aterosclerótica en vasos que son típicamente difíciles de evaluar por técnicas angiográficas convencionales, caracterizados por una proyección bidimensional del lumen. Debido a que la velocidad del sonido dentro de los tejidos blandos es casi constante, las medidas realizadas por ultrasonido son precisas y no requieren de métodos de calibración especial.

Equipo y técnica

El equipo requerido para la realización de UIV consiste de 2 importantes componentes: 1. un catéter que tenga incorporado un transductor miniatura y 2. una consola que contenga la infraestructura electrónica necesaria para la reconstrucción de la imagen. Debido a la proximidad existente entre el transductor y la pared del vaso, se usan altas frecuencias de ultrasonido para obtener imágenes intravasculares. Frecuencias entre 20 y 50 mHz (30 mHz) proporcionan teóricamente una excelente resolución debido a que acortan la longitud de onda del ultrasonido, pero con riesgo de incrementar la atenuación y dispersión de los glóbulos rojos y

reducir la penetración de la imagen (5). Los esfuerzos iniciales para desarrollar transductores miniaturizados para la evaluación intraluminal de las arterias coronarias comenzaron hace 20 años por Bom et al (17), pero no fue hasta 1989, a través de la reducción en los tamaños de los catéteres y el perfeccionamiento en la calidad de la imagen, cuando se manufacturaron aparatos modernos de ultrasonido coronario. Dos técnicas diferentes para el diseño del transductor fueron concebidas: los aparatos rotatorios mecánicos y los sistemas electrónicos multielementales (Figura 1). Los primeros están caracterizados por un cable guía dentro de un catéter, que tiene montado cerca de la punta un simple transductor piezoeléctrico que rota mecánicamente. Otra alternativa en la presentación de estos aparatos, fue el uso de transductores fijados cerca de la punta del catéter, que emitieran las ondas de forma retrógrada hacia una superficie

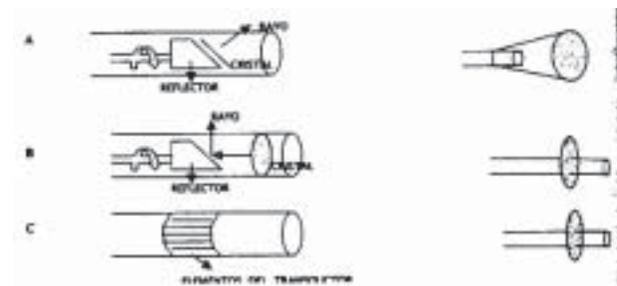


Figura 1. Diagrama de la configuración de los 3 tipos de transductores.

A. Mecánico, rotación directa del cristal del transductor: El cristal está orientado en un ángulo (45°) con respecto al eje perpendicular y produce un rayo en forma de cono con base delantera.

B. Mecánico, sistema reflector: El cristal está fijado en la parte frontal del catéter, cerca de la punta. El rayo es reflejado por un espejo rotatorio, el cual crea una imagen plana, perpendicular al catéter.

C. Sistema multielemental: Los elementos están distribuidos en forma radial alrededor del catéter; hacen el barrido de la imagen hacia fuera. Cada elemento transductor causa secuencialmente un rayo para generar una imagen plana, perpendicular a la punta del catéter. Los elementos pueden también ser activados en forma de grupos de elementos para generar una imagen más limpia. (de York PG, Linker DT, Angelesen BAJ. Two-dimensional intravascular ultrasound: Technical development and initial clinical experience. J Am Soc Echocard, in press, with permission from the American Society of Echocardiography).

proximal que refleje la imagen del ultrasonido y que esté angulado en 45 grados. Este “espejo acústico” es rotado por la guía para visualizar los 360 grados de la circunferencia del vaso en un plano ortogonal con respecto a su eje longitudinal. Este diseño de espejo rotatorio requiere de catéteres más gruesos y con mayor rigidez en el área cercana a la punta, lo que resulta en una desventaja para su aplicación. En los sistemas electrónicos, un orden anular de múltiples elementos piezoeléctricos (> de 40), son activados secuencialmente para generar una imagen tomográfica. Las señales eléctricas son procesadas y multiplicadas por circuitos miniaturizados cerca de la punta del catéter, haciéndolo más flexible, con una luz central a la cual puede colocarse una guía metálica. Para generar la imagen, estos aparatos utilizan una reconstrucción algorítmica conocida como “orden de apertura sintética”, lo cual difiere del resto de los ultrasonidos convencionales.

Los catéteres disponibles para la aplicación intracoronaria del ultrasonido tienen un diámetro entre 2,9 y 3,5 F (diámetro de 0,96 a 1,17 mm), por lo tanto son útiles para la evaluación hasta de las zonas más lejanas dentro de la arteria coronaria cuyo diámetro sea mayor 0,9 mm y permite examinar las lesiones estenóticas antes de la intervención (5). Los transductores son deslizados sobre una guía metálica que previamente se ha colocado en la arteria a ser examinada. Las imágenes resultantes del estudio pueden grabarse en cintas de video, ser impresas en material de fotografía o por último grabarse y guardarse de forma digital en un disco de computadora.

Con respecto a la técnica, los procedimientos intervencionistas convencionales de cateterismo intracoronario son los mismos utilizados para la evaluación por ultrasonido intraluminal. La administración endovenosa de heparina (para mantener tiempo activado de coagulación entre 200 y 250 segundos) y la administración intracoronaria de nitroglicerina (100 a 300 µg) se realiza de forma rutinaria antes del estudio. Por lo general, se utilizan catéteres guías de 6F - 8F y la canulación subselectiva del vaso se realiza con una guía de angioplastia de 0,014 pulgadas. El operador avanza o retrocede cuidadosamente el catéter con el transductor sobre la guía para examinar el vaso en tiempo real y grabar las imágenes en video-tape para el subsecuente análisis cualitativo y cuantitativo.

Interpretación de la imagen

En las Figuras 2 y 3 se muestra un ejemplo de la imagen del diámetro transversal por UIV de una arteria coronaria humana normal, evidenciándose su composición en tres capas. Como una interfase casi imaginaria entre el lumen y la pared del vaso se observa una delgada lámina ecolúcida que representa la íntima. La primera capa interna ecodensa (brillante) está conformada por la membrana elástica interna, la cual refleja fuertemente las ondas del ultrasonido debido a su alto contenido de colágeno y elastina (5). La segunda capa es ecolúcida y corresponde a la media, la cual refleja débilmente las ondas del ultrasonido debido a su pobre contenido de colágeno. Esta capa es difícilmente identificada en arterias elásticas como la aorta y la carótida, así como también, en aquellos casos, que presenten enfermedad aterosclerótica avanzada. La otra tercera capa es ecodensa (brillante) y consiste en la membrana elástica externa y la adventicia. En arterias coronarias verdaderamente normales de pacientes jóvenes, la capa correspondiente a la lámina elástica interna no puede ser distinguida. Sin embargo, la mayoría de los adultos en quienes se realiza un UIV tienen algún grado de engrosamiento de la íntima que resulta en la presencia de tres capas. El flujo sanguíneo juega un papel importante en la adecuada interpretación de las imágenes. La sangre dentro del lumen del vaso exhibe un patrón característico de ecogenicidad que, a determinadas frecuencias (25 MHz) y velocidad, el flujo se describe sutil y de fina textura.



Figura 2. Representación esquemática de arteria coronaria humana por IVUS. (Tomado de Birnbaum Y, Fishbein MC, Luo H, Nishioka T, Siegel RJ. Regional remodeling of atherosclerotic arteries. A major determinant of clinical manifestation of disease. J Am Coll Cardiol 1997;30:1149-1164.

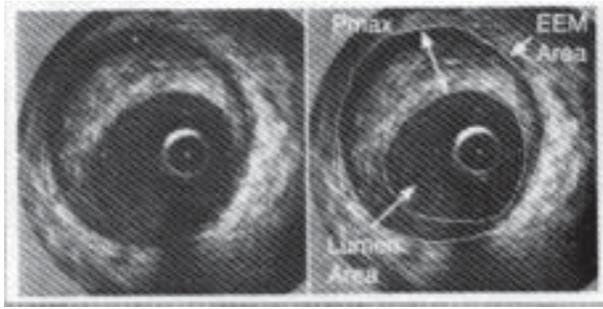


Figura 3. Mediciones por UIV.
 EEM Área: Área transversal de la membrana elástica externa (MEE_{at}).
 Pmax: Engrosamiento máximo de la placa.
 Lumen Área: Área de la luz arterial.

Mediciones

El grosor de la íntima está definido como la distancia desde el borde de la membrana elástica interna hasta la membrana elástica externa (borde que delimita con la adventicia). La inclusión de la capa media en esta medida se debe a que primero, su identificación es inconsistente por su escaso grosor, y segundo, porque puede aparecer erróneamente en las imágenes emitidas por el UIV, debido a un efecto de “floración”. Este efecto es causado por la transición de la señal del ultrasonido desde una región de alta (íntima/placa) hacia una baja (media) reflectividad, que resulta en una propagación de la señal dentro del área media (18). El método basado en la delineación y trazado de la membrana elástica externa ha sido demostrado como seguro en comparación con las mediciones histológicas (18).

Las mediciones más frecuentes utilizadas son:

1. El área transversal del lumen (L_{at}): Se refiere al área circunscrita por dentro de la última interfase entre la pared arterial y la luz y se caracteriza por la leve turbulencia causada por la sangre.
2. El área transversal de la membrana elástica externa (MEE_{at}): Se refiere al área circunscrita por la membrana elástica externa en su interfase con la adventicia.
3. El área transversal de la íntima (I_{at}) es calculada a partir de la diferencia del MEE_{at} y el L_{at} , y obviamente incluye la capa media.
4. El índice de la íntima (I_{at}/MEE_{at}): El I_{at} aisladamente tiene una desventaja, ya que es

directamente proporcional al MEE_{at} , por lo tanto el índice L_{at}/MEE_{at} ha sido utilizado por algunos investigadores para describir la severidad de las lesiones.

5. El engrosamiento máximo de la íntima (EI_{max}) y el engrosamiento mínimo de la íntima (EI_{min}) se han identificado como medidas necesarias para el análisis cualitativo y cuantitativo de las obstrucciones difusas o localizadas. Por ejemplo, en las lesiones vasculares de los trasplantados esta diferenciación es más útil porque el proceso de la enfermedad es relativamente circunferencial y difuso.
6. Índice de excentricidad = $\{(EI_{max} - EI_{min})/EI_{max}\} \times 100$: Es una medida frecuentemente usada para describir el grado de excentricidad de una obstrucción.

Limitaciones

Los artefactos se encuentran con mucha frecuencia en las imágenes generadas por el UIV, y pueden afectar la calidad de la imagen, dificultar su interpretación y/o reducir la exactitud de las mediciones cuantitativas (19). El tamaño de los catéteres para UIV (alrededor de 1,0 mm) constituye una importante limitación en la seguridad de las aplicaciones clínicas. Aunque el operador puede estar capacitado para alcanzar cualquier tipo de estenosis con un catéter de 1,0 mm, la morfología de la lesión o las mediciones cuantitativas están distorsionadas por el efecto de distensión del catéter. Las limitaciones de resolución a nivel de aperturas pequeñas pueden ser parcialmente compensadas por el uso de transductores de alta frecuencia (40 a 50MHz). La alineación no coaxial del transductor dentro de la arteria resulta una imagen más elíptica que circular del diámetro transversal del vaso. Este fenómeno puede representar una variable significativa en la aplicación del UIV para las mediciones cuantitativas del lumen y de la placa. Un artefacto importante, conocido como distorsión por rotación no uniforme (DRNU), está presente en todos los sistemas mecánicos de UIV, caracterizado por oscilaciones cíclicas en la velocidad de rotación, que producen, cuando es severa, distorsión visible de la imagen.

Seguridad

El UIV es un procedimiento relativamente seguro. Se ha descrito que una de las complicaciones más

frecuentes es el vasoespasma coronario (5% a 10%), el cual usualmente responde de forma rápida a la administración intracoronaria de nitroglicerina (20). En varios centros europeos, el Registro de Seguridad Europea describió una tasa de complicaciones de 1,1% en un total de 718 evaluaciones, incluidos vasoespasmos, disección del vaso y/o atrapamiento de la guía, ocurridos en pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria, a quienes se les realizó angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) (21). Otro reporte multicéntrico de 28 instituciones en donde se practicaron 2 207 estudios con UIV, de los cuales 505 (23%) realizados en pacientes con trasplante de corazón y 1 702 (77%) en pacientes sin trasplante, se confirmó que las complicaciones como el vasoespasma se presentaron en 63 pacientes (2,9%) y otras (oclusión aguda, disección y arritmias) se registraron en 14 (0,6%) de los pacientes (22). Sólo operadores experimentados en la manipulación de catéteres intracoronarios deben realizar este procedimiento.

Contribución del UIV en el entendimiento del proceso aterosclerótico

Por proporcionar imágenes tomográficas de las capas de la pared arterial, la identificación de la placa aterosclerótica, su composición, su estabilidad o no y su relación con el estado clínico, así como la posibilidad de diagnosticar trombos intracoronarios son áreas que están en constante revisión a través de este procedimiento. Las principales contribuciones del UIV a la comprensión del proceso aterosclerótico son:

1. Composición de la placa: muchos estudios han demostrado la veracidad del ultrasonido en determinar la composición de la placa aterosclerótica (Figura 4). Gussenhoven y col. (23) compararon la estructura histológica de las placas en 1 100 segmentos obtenidos de arterias humanas frescas con su correspondiente imagen obtenida por UIV. Las zonas ricas en lípidos dentro de las placas ateroscleróticas se describen como áreas poco ecogénicas, usualmente llamadas "placas blandas" por ser potencialmente susceptibles a romperse y estar muy relacionadas con episodios de angina inestable (74%) (24). Sin embargo, áreas con poca ecogenicidad dentro de la placa pueden también representar recanalización o "sombras" provenientes de regiones adyacentes de fibrosis o calcificación (5). Las zonas ricas en

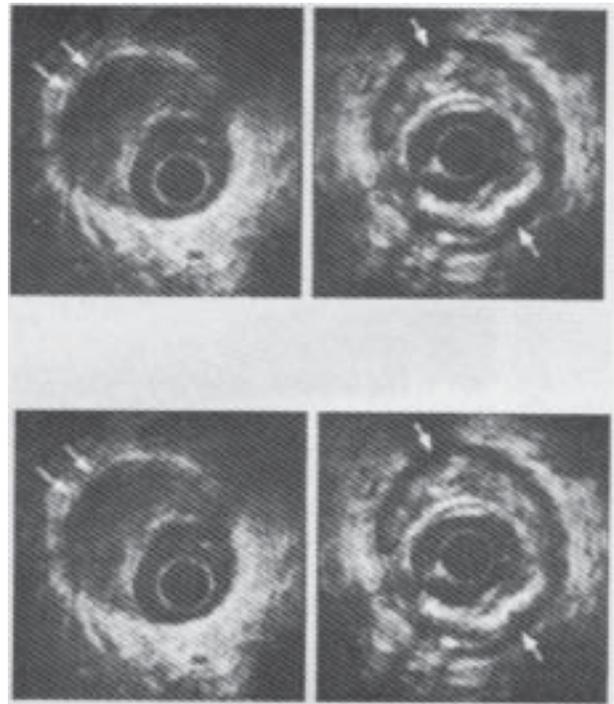


Figura 4. Composición de la placa. La evaluación por UIV permite determinar diversas morfologías de la placa. Las placas ecolúcidas (cuadro izquierdo) son frecuentemente detectadas en los síndromes coronarios inestables, y aquellas placas más ecodensas y heterogéneas son típicamente vistas en pacientes con angina estable (cuadro derecho).

tejido fibroso denso y las lesiones calcificadas dentro de las placas ateroscleróticas son descritas como áreas más ecogénicas (brillantes), la última caracterizada por una zona oscura subyacente a la lámina elástica interna (sombra acústica). Las placas con alto contenido fibroso están clínicamente menos relacionadas con los episodios de angina inestable (41%) (24). La imagen por ultrasonido es significativamente superior que la fluoroscopia o la angiografía en la detección y guía para el tratamiento de calcificaciones coronarias. El alto riesgo de disección que implica la resolución endovascular por angioplastia convencional de lesiones calcificadas ha permitido que la aterectomía por rotación (ATR) (Rotablator®, Heart Technologies, Redmond, WA) sea el procedimiento resolutivo de elección posterior al diagnóstico por ultrasonido de dichas

lesiones (25). La sensibilidad del UIV para la detección de trombos intracoronarios es baja (57%), aunque su especificidad relativamente alta (91%), no es mayor que la angioscopia (sensibilidad y especificidad del 100%) (26). La diferenciación por UIV entre un trombo y una placa “blanda” poco ecogénica es muchas veces difícil. Un trombo fresco puede exhibir una apariencia “centellante” dentro del lumen de la arteria, además de que puede pulsar en sincronía con el ciclo cardíaco.

2. Distribución de la placa: además de la severidad de la estenosis y la morfología de la placa, la descripción de la distribución circunferencial de la placa juega un papel importante tanto en la presentación clínica como en la subsecuente terapia en los pacientes con enfermedad coronaria (Figura 5). Histológicamente, la mayoría de las placas clínicamente significativas son localizadas excéntricamente (27). La angiografía identifica con mayor frecuencia la excentricidad de las lesiones comparada con el UIV, lo cual fue demostrado en un estudio de 1 446 lesiones (28) en donde sólo el 15% de las lesiones fueron excéntricas por ultrasonido con respecto a 55% diagnosticadas por angiografía.
3. Remodelación arterial: este término se refiere a los cambios en las dimensiones de las arterias asociados con el desarrollo de la enfermedad (Figura 6). En un estudio de necropsia de 136 arterias coronarias izquierdas humanas, Glavov, y col. (13) describieron ensanchamientos focales de las arterias en los sitios con lesiones

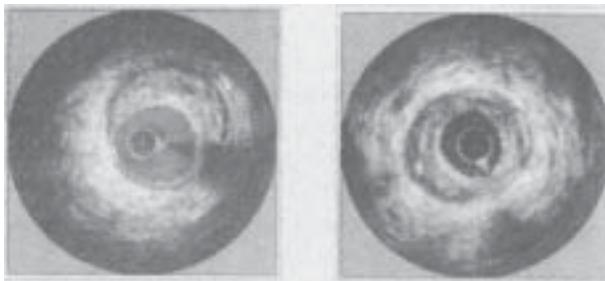


Figura 5. Distribución de la placa. Las lesiones ateroscleróticas pueden presentarse más severas en una porción de la circunferencia (placa excéntrica, cuadro izquierdo) o puede envolver simétricamente la circunferencia (lesión concéntrica, cuadro derecho).

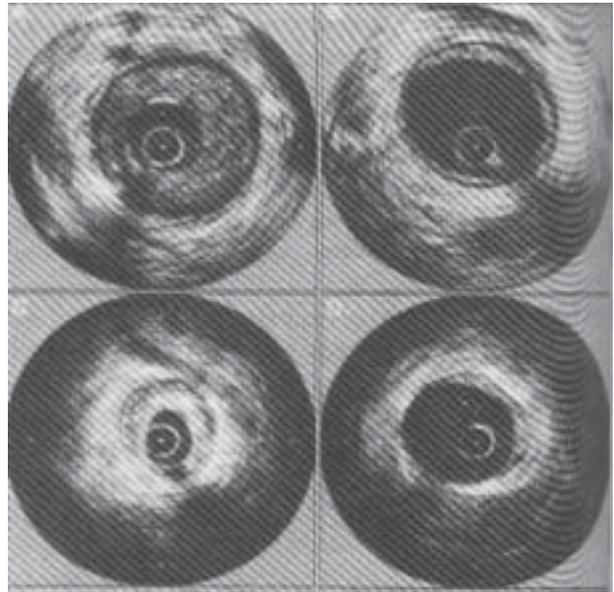


Figura 6. Contribución del proceso de remodelación para la estenosis del lumen arterial. El área de vaso, como el sitio de la lesión, pueden ser más grandes (remodelación positiva) o más pequeños (remodelación negativa) con respecto al sitio normal de referencia. A y C representan las lesiones, y B y D son los respectivos sitios de referencia. La remodelación positiva puede distribuir una gran carga plaquetaria con un menor compromiso del lumen arterial. Por otro lado, la remodelación negativa contribuye para una estrechez del lumen con carga plaquetaria relativamente menor.

ateroscleróticas. Se presentó una correlación positiva entre el área transversal de la lámina elástica interna (área total de la luz arterial) y el área ocupada por la placa aterosclerótica ($r = 0,44, p < 0,001$). Esta relación entre el área del lumen y el área de la estenosis fue compleja. En aquellas lesiones cuya área de estenosis era entre 30% y 40%, el incremento del tamaño arterial sobrecompensó el depósito de la placa, y se evidenció como un incremento del área del lumen arterial. En lesiones más avanzadas (área de estenosis $> 40\%$), el grado de ensanchamiento o remodelación arterial fue evidentemente menor, y resultó en un área luminal disminuida. Los autores sostienen la hipótesis de que este fenómeno (remodelación positiva) representa un mecanismo compensador que preserva el área de la luz arterial. En estudios recientes, la

remodelación ha sido implicada en la restenosis después de la angioplastia convencional (29). La perspectiva tomográfica del UIV permite precisar mediciones del área del lumen, la placa, y el área transversal de la membrana elástica externa, que definen la interacción entre la severidad de la enfermedad y el cambio en el vaso y sus dimensiones, evaluados en vivo. Recientemente, estudios histopatológicos y con UIV han demostrado una nueva dimensión en la remodelación arterial: la remodelación negativa o contracción arterial. A nivel de los sitios enfermos, la arteria puede contraer su tamaño sin compensar el grado de estenosis del lumen y se genera una correlación negativa entre el grado de dicha estenosis y la severidad del área arterial estenosada (30), lo que es un factor importante en la aparición temprana de re-estenosis del lumen arterial (31).

Aplicación diagnóstica del UIV

1. Arterias coronarias angiográficamente normales: en pacientes a quienes se les realizó estudio angiográfico por sospecha clínica de EAC, de 10% a 15% de los casos no presentaron evidencia angiográfica de la enfermedad. En estos pacientes, el estudio con UIV detectó lesiones ateroscleróticas en sitios angiográficamente normales (14,32-34). Erbel y col. (33) observaron anomalías ateroscleróticas en 21 de 44 pacientes (48%) con sospecha de EAC y con angiogramas coronarios normales. Otros estudios demostraron que, si cualquier irregularidad del lumen está presente por angiografía, el ultrasonido usualmente demostrará la enfermedad en diferentes sitios cercanos a la lesión (14). Por cada falso-negativo de los hallazgos angiográficos, el ultrasonido puede confirmar la presencia y estimar la extensión de la aterosclerosis.
2. Lesiones angiográficamente intermedias: el UIV se ha convertido en una herramienta diagnóstica sumamente útil en la evaluación y manejo terapéutico subsiguiente en lesiones dificultosas como: a. lesiones del ostium, b. lesiones a nivel de bifurcaciones y trifurcaciones, c. estenosis moderadas (angiográficamente severas entre 50% y 75%) y d. lesiones del tronco principal de la arteria coronaria izquierda. En 2 importantes series prospectivas, el ultrasonido intracoronario cambió la estrategia en el manejo terapéutico en

más del 20% de los exámenes realizados inmediatamente antes de la intervención coronaria como resultado de un mejor conocimiento de la severidad de la enfermedad (34,35). Con respecto a la cuantificación de la severidad de las lesiones del tronco principal de la arteria coronaria izquierda, el UIV es comúnmente utilizado cuando la interpretación angiográfica es incierta (10).

Aplicación del UIV en procedimientos intervencionistas

El UIV difiere de la angiografía y la angioscopia en su habilidad de penetrar debajo de la superficie del lumen y proveer información acerca de los mecanismos por los cuales diferentes procedimientos afectan la placa aterosclerótica. El proceso de selección del procedimiento depende de varios factores, pero es principalmente determinado por la naturaleza cuantitativa y cualitativa de la lesión, la cual puede ser caracterizada por el ultrasonido antes del procedimiento. Así, el uso del UIV durante el procedimiento comúnmente revela información que no fue establecida angiográficamente y que puede influenciar la decisión del operador para continuar o terminar la intervención. Varios estudios han demostrado que la evaluación por ultrasonido de las lesiones frecuentemente influye en la apreciación del operador con respecto a la severidad, morfología y estrategia para el tratamiento. En un estudio, la estrategia de revascularización intentada antes de la aplicación del ultrasonido fue comparada con el tratamiento realizado posterior a la evaluación por ultrasonido de 313 tipos de lesiones (35). La estrategia planeada fue alterada basados en los hallazgos obtenidos por UIV (composición, profundidad y excentricidad o no de la lesión) en 40% de los casos (124 lesiones) y la selección del instrumental endovascular, a su vez, fue determinada por el tipo de vaso, distribución de la lesión, severidad y profundidad de la calcificación, presencia de trombo y/o disección, generándose una matriz inicial de estrategias terapéuticas transcatheter que están en mayor concordancia con la causa.

Otros investigadores describieron el papel del ultrasonido durante varias fases del procedimiento. Durante la fase 1 del estudio GUIDE (*Guidance by Ultrasound Imaging for Decision Endpoints*), “decisiones finales guiadas por ultrasonido”, las evaluaciones angiográficas y por ultrasonido de las características de las lesiones fueron realizadas

durante la ejecución de una angioplastia convencional o de una aterectomía direccional. Los operadores reclasificaron las características de las lesiones después del ultrasonido en 68% de 56 pacientes, y la orientación terapéutica fue modificada en 48% de esos casos.

UIV y angioplastia transluminal coronaria convencional: el uso del UIV en este procedimiento transcáteter está dirigido para el estudio y explicación (en vivo) de los posibles mecanismos por los cuales la angioplastia con balón produce un aumento exitoso del diámetro del lumen arterial, a saber: 1. fractura/disección de la placa, 2. reducción de la pared del vaso, 3. compresión/redistribución de la placa (36).

UIV e implante de “stents”: la utilización del UIV como herramienta complementaria en el implante de “stent” ha sido estudiada en diferentes momentos del procedimiento. Varios estudios han demostrado los beneficios del UIV antes del implante de “stents”, una ganancia pequeña y asimétrica del diámetro del lumen arterial (37). Los resultados preliminares del estudio AVID (*Angiography Versus Intravascular Ultrasound Directed Stent Placement*), “angiografía versus ultrasonido en la colocación directa de “stent”, ha identificado a las calcificaciones como una de las determinantes para la expansión inadecuada del stent (38,39). Los beneficios del ultrasonido también se extienden para aquellos casos con lesiones muy largas y situaciones en las cuales la colocación de múltiples “stents” presenta mayor tasa de revascularización en comparación con un solo “stent” (40). La trombosis aguda del “stent” fue una de las complicaciones tempranas más temidas de los primeros implantes en las arterias coronarias, por lo cual el uso de terapia anticoagulante con warfarina fue utilizada rutinariamente. Surgieron hipótesis según las que la trombosis puede ser el resultado de factores hemodinámicos causados por una expansión asimétrica del “stent” o por coaptación inadecuada de la armadura del “stent” a las paredes (41). En los estudios STRESS y BENESTENT, en donde la apariencia angiográfica posterior al procedimiento fue satisfactoria (con diámetro del lumen mínimo de 0,96 mm a 3,12 mm), se demostró que las observaciones por ultrasonido revelaron expansiones inadecuadas de los “stents” y las armaduras imperfectamente opuestas. Colombo y col. (42)

desarrollaron una técnica de implantación de “stents” evaluada por ultrasonido que permitió un desarrollo óptimo de los “stents” sin la necesidad de anticoagulación intensa. Esta se basó en el uso de altas presiones pos-dilatación ($15 \pm 3,0$ atm) guiada y evaluada por UIV y reducción de la terapia anticoagulante; se obtuvo una expansión total y completa coaptación del “stent” a la pared del vaso en el 96% de 359 pacientes consecutivos, pero no distribuidos aleatoriamente, con terapia antiplaquetaria sin warfarina. La incidencia de trombosis aguda y subaguda del “stent” fue $< 1\%$ y la frecuencia de restenosis en 6 meses fue de 13%. Posteriormente, esta técnica de implante de “stents” con altas presiones se hizo rutinaria pero, controversialmente, se comenzó a desestimar el uso del ultrasonido, (43,44) enfocado en otras indicaciones como la identificación de segmentos enfermos o la presencia de disecciones que requieran otras intervenciones adicionales.

Con respecto a los criterios por ultrasonido para una “óptima” expansión del “stent”, y por consiguiente una ausencia o disminución importante de la tasa de restenosis, han sido utilizados empíricamente diversos parámetros sin generar una matriz formal de criterios para tal fin. Colombo y col. (42) recomendaron alcanzar 60% o más del área promedio de referencia, pero al finalizar su estudio modificaron tal criterio por $\geq 100\%$ del área distal de referencia. Otras definiciones de expansión óptima incluyen 90% o más del área distal referencial del lumen y $\geq 80\%$ a 90% del área promedio en referencia (39,45). Tanto en el análisis final del estudio de Implantación Óptima de “Stent” (46) como el estudio AVID (38,39), el número de lesiones que no alcanzaron el 90% o más del área distal de referencia fue en un 60% y 70%, respectivamente, con la aplicación de altas presiones (15 a 18 atm).

UIV y aterectomía por rotación: las indicaciones de la ATR incluye las lesiones complejas calcificadas o lesiones que resisten la angioplastia convencional, aunque en estudios recientes se sugiere que la ATR puede ser efectiva en lesiones largas, lesiones del ostium y restenosis del “stent” (47-50).

Kovach y col. (51) usaron evaluaciones secuenciales con UIV en 48 lesiones tratadas con ablación por rotación en 46 pacientes. El área de la placa disminuyó de $15,4 \pm 4$ mm², antes, a $13,0 \pm 5$ mm², después de la ablación, lo cual confirmó que la

remoción de la placa fue el mecanismo más importante de ampliación del lumen. El arco formado por la lesión calcificada disminuyó significativamente (227 ± 107 grados a 209 ± 107 grados, $p < 0,05$); sin embargo, la cuantificación absoluta a través del ultrasonido de remoción del calcio no fue posible, pues sólo la ablación de la capa superficial no genera cambios importantes en el tamaño del arco. La expansión del vaso y la fractura o disección de la placa se evidenció en la minoría de los casos y no contribuyó de forma contundente a la ganancia diametral del lumen arterial. A pesar de que el procedimiento angiográficamente se estimó como exitoso, la estrechez residual del área transversal del lumen fue de 74%, posterior a las mediciones con ultrasonido. La angioplastia con balón adyuvante en este procedimiento resultó principalmente en la obtención de la expansión del vaso (80% de las lesiones) y la descripción de disecciones (70% de las lesiones) dentro y en los bordes de los depósitos de calcio. En contraste, la angioplastia con láser Excimer (Spectranetics, Colorado Springs, CO), resulta en un incremento del área transversal del lumen tanto por ablación de tejido como por expansión del vaso, pero sin obtener buenos resultados en el tratamiento de la extensión de la calcificación dentro de la arteria (5).

UIV y aterectomía dirigida: los sistemas de aterectomía dirigida (AD) tienen incorporado un cortador dispuesto circularmente con la capacidad para “afeitar” la placa aterosclerótica fuera de la superficie del lumen de la pared del vaso. La contribución más reconocida del UIV para la guía de este procedimiento transcáteter es: A. Selección de la lesión previa a la intervención a través de la identificación y diferenciación por imágenes entre el calcio superficial y profundo, su severidad y extensión, ya que, este tipo de lesión, desde el punto de vista angiográfico y ecográfico, constituye un factor de predicción importante en su falla (52,53). B. Al igual que la aterectomía por rotación el uso del ultrasonido demostró la presencia considerable de placa residual después de la AD, a pesar de los resultados angiográficamente óptimos (53).

UIV y los mecanismos de re-estenosis: a pesar del avance significativo en equipamiento, técnicas y terapia farmacológica adyuvante, la re-estenosis es el factor limitante más importante de las inter-

venciones coronarias percutáneas. El mecanismo exacto de la re-estenosis es incierto, por lo cual, a través de la puesta en uso del ultrasonido para el estudio de los posibles mecanismos de re-estenosis, se han obtenido varios factores predisponentes, dentro de los cuales juega un papel crucial el proceso de “remodelación positiva arterial” pos-intervención, determinado por la disminución del área transversal de la membrana elástica externa (MEEat) y el incremento del área de la placa (54), así como el crecimiento de la íntima posterior a la intervención, el diámetro de la estenosis estimado cualitativamente por angiografía coronaria (55), la presencia de una luz de pequeño calibre y el tamaño del vaso a nivel de la lesión y los segmentos adyacentes a la lesión antes y después del procedimiento intervencionista.

No obstante el progreso significativo de los “*stents*” sobre la angioplastia convencional, el problema de re-estenosis no ha sido completamente eliminado. Investigaciones que utilizan mediciones cuantitativas por angiografía demostraron que el cierre tardío del lumen del vaso es significativamente mayor con implante de “*stent*” que con la angioplastia con balón (56-58). La incidencia de re-estenosis angiográfica con implante “*stent*” está entre 22% y 32% (56-58) y la tasa de revascularización del vaso es usualmente entre 10% a 15% (42,56-58). A través de múltiples estudios con descripción por imágenes por UIV, se determinó que la causa principal de re-estenosis en pacientes con implante de “*stents*” intracoronarios es por una nueva proliferación de la íntima (54) y contrariamente a la angioplastia con balón, se demostró una considerable resistencia al proceso de contracción o remodelación arterial negativa (59).

Enfermedad arterial coronaria y trasplante cardíaco

A través del UIV se ha logrado el entendimiento y manejo de la EAC en pacientes trasplantados, descrita como la mayor causa de muerte después del primer año del trasplante cardíaco (60,61), la cual difiere grandemente del proceso aterosclerótico convencional (Cuadro 2) (62). Por ser una entidad cuya evolución clínica es silente, la posibilidad de identificarla tempranamente es muy difícil. Es en estudios funcionales en donde se infiere el establecimiento de la vasculopatía, pero como un proceso ya muy avanzado (63-66).

En los últimos años se ha reconocido que el UIV

Cuadro 2

Comparación entre la vasculopatía en trasplante cardíaco y aterosclerosis convencional

Características morfológicas	Vasculopatía en trasplantes	Aterosclerosis convencional
Localización angiográfica	Difusa y distal	Focal y proximal
Vasos intramiocárdicos	Involucrados	No involucrados
Proliferación de la íntima	Circunferencial	No circunferencial
Depósito de calcio	Ausente	Presente
Lámina elástica interna	Intacta	Afectada
Inflamación	Infrecuente	Nunca
Infarto (s)	Pequeños y múltiples	Grandes

es una herramienta particularmente sensible para estudiar de forma temprana las vasculopatías en pacientes trasplantados al detectar cualquier engrosamiento de la íntima mayor de 150 μm (67). En una serie reportada por el Departamento de Ultrasonido Intravascular de la Clínica Cleveland (68) más del 50% de los pacientes con trasplantes cardíacos, a quienes se les realizó estudios tempranos con UIV, presentaron lesiones ateroscleróticas significativas en el primer año del trasplante, estimándose un engrosamiento anormal de la íntima $> 0,5$ mm (VN: 0,10 – 0,35 mm). Con un promedio de edad de los donantes de 32 ± 12 años, se evidenció que la evolución de la enfermedad es muy rápida y que en los siguientes 4 a 5 años, se presenta clínicamente por episodios de insuficiencia cardíaca, paro cardíaco y/o la muerte.

La etiología exacta de la EAC en pacientes con trasplante cardíaco es desconocida. La presencia de factores inmunológicos, niveles de colesterol y triglicéridos elevados juegan un papel importante.

La importancia del UIV en la evaluación de los ensayos terapéuticos como en el pronóstico ha sido descrita en varios estudios. Los efectos de la pravastatina en las vasculopatías en pacientes trasplantados, han sido evaluados por UIV en el análisis de un subgrupo de un extenso estudio. El control sérico de los niveles de colesterol cuando se usó pravastatina resultó en una reducción en la incidencia de vasculopatía coronaria determinada por angiografía y en autopsia (3 vs 10 pacientes, $p=0,049$) y sobrevida (94% vs 78%, $p = 0,025$) después de 12 meses (69). Con respecto al pronóstico de esta enfermedad, varios estudios han determinado que aquellos pacientes que por UIV presenten un engrosamiento de la íntima $> 0,5$ mm tendrán mayor

posibilidad de eventos adversos (muerte, infarto del miocardio y retrasplante) (70).

Futuro del UIV

El rápido progreso tecnológico ha hecho del UIV un procedimiento seguro y útil que complementa satisfactoriamente a todo el espectro de la cardiología intervencionista. La optimización en la calidad de la imagen, reducción de los artefactos, precisión en la caracterización de los tejidos, elaboración de transductores de menor tamaño y alta frecuencia y la reconstrucción de la imagen en 3 dimensiones constituyen los retos inmediatos de este estudio diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Tobis JM, Marllery J, Mahon D, Lehmann K, Zalesky P, Griffith J, et al. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation* 1991;83:913-926.
2. Nissen SE, Grines CL, Gurley JC, Sublett K, Haynie D, Diaz C, et al. Application of a new phased-array ultrasound imaging catheter in the assessment of vascular dimensions. In vivo comparison to cineangiography. *Circulation* 1990;81:660-666.
3. Yock PG, Linker DT, Angelsen BA. Two-dimensional IVUS: Technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:296-304.
4. Nissen SE, Mario C, Tuzcu EM. Intravascular ultrasound, angiography, Doppler, and pressure measurement. En: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1998.p.2119-2153.

5. Birbaum Y, Luo H, Siegel R. Evaluation of coronary arteries by intravascular ultrasound and Doppler flow wires. *Curr Rev March/April* 1998;31-37.
6. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-824.
7. Galbraith JE, Murphy ML, de Soyza N. Coronary angiogram interpretation. Interobserver variability. *JAMA* 1978;240:2053-2056.
8. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976;53:627-632.
9. Vlodaver Z, Frech R, Van Tassel RA, Edwards JE. Correlation of the antemortem coronary arteriogram and the postmortem specimen. *Circulation* 1973;47:162-169.
10. Isner JM, Kishel J, Kent KM, Ronan JA Jr, Ross AM, Roberts WC. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic-histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981;63:1056-1064.
11. Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lesperance J. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary arteries disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974;49:703-708.
12. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: Comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979;91:350-356.
13. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375.
14. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84:1087-1090.
15. Nissen SE, Gurley JC. Application of intravascular ultrasound for detection and quantitation of coronary atherosclerosis. *Int J Card Imaging* 1991;6:165-177.
16. Nissen SE, Gurley JC, Booth DC, DeMaría AN. Intravascular ultrasound of the coronary arteries: Current applications and future directions. *Am J Cardiol* 1992;69:18H-29H.
17. Bom N, Lancee CT, Van Egmond FC. An ultrasonic intracardiac scanner. *Ultrasonics* 1972;10:72-76.
18. Wong M, Eldestein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Atheroscl Thromb* 1993;13:482-486.
19. Ten Hoff H, Korbijn A, Smith TH, Klinkhamer JF, Bom N. Imaging artifacts in mechanically driven ultrasound catheters. *Int J Card Imaging* 1989;4:195-199.
20. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84:1087-1099.
21. Batkoff BW, Linker DT. Safety of intracoronary ultrasound: Data from a Multicenter European Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;38:238-240.
22. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boksch W, Caracciolo E, Cohn JM, et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2 207 examinations. *Circulation* 1995;91:623-630.
23. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, Mastik F, Frietman P, van Egmond FC, et al. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: An in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:947-952.
24. Hodgson JM, Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Lesnefsky EJ, Sheehan HM. Intracoronary ultrasound imaging: Correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:35-44.
25. Waller BF, Orr CM, Slack JD, Pinkerton CA, Van Tassel JV, Peters T. Anatomy, histology and pathology of coronary arteries: A review relevant to new interventional and imaging techniques- part III. *Clin Cardiol* 1992;15:607-675.
26. Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC, Chae JS, Park JC, Maurer G, et al. Histopathologic validation of angioscopy and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991;84:109-117.
27. Hangartner JR, Charleston AJ, Davies MJ, Thomas AC. Morphological characteristics of clinically significant coronary artery stenosis in stable angina. *Br Heart J* 1986;56:501-508.
28. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, et al. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: A systematic study of target lesion eccentricity in 1 446 lesions. *Circulation* 1996;93:924-931.
29. Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Hamasaki N, et al. Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation* 1997;96:475-483.

30. Pasterkamp G, Wensing PJ, Post MJ, Hillen B, Mali WP, Borst C. Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation* 1995;91:1444-1449.
31. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1791-1798.
32. Erbel R, Ge J, Bockisch A, Kearney P, Gorge G, Haude M, et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: A prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996;17:880-889.
33. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: An intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1479-1485.
34. Lee DY, Eigler N, Luo H, Nishioka T, Tabak SW, Forrester JS, et al. Effect of intracoronary ultrasound imaging on clinical decision making. *Am Heart J* 1995;129:1084-1093.
35. Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, Kent KM, Satler LF, Javier SP, et al. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;73:423-430.
36. Gil R, Di Mario C, Prati F, von Birgelen C, Ruygrok P, Roelandt JR, et al. Influence of plaque composition on mechanisms of percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty assessed by ultrasound imaging. *Am Heart J* 1996;131:591-597.
37. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, et al. Treatment of calcified coronary lesions with Palmaz-Schatz stents. An intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 1998;19:1224-1241.
38. Russo RJ. Ultrasound-guided stent placement. *Clin Cardiol* 1997;15:49-61.
39. Russo RJ, Nicosia A, Teirstein PS, Investigators AVID. Angiography versus intravascular ultrasound-directed stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:369A.
40. Ellis SG, Savage M, Fischman D, Baim DS, Leon M, Goldberg S, et al. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of multicenter experience. *Circulation* 1992;86:1836-1844.
41. Goldberg SL, Colombo A, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Tobis JM. Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:996-1003.
42. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-1688.
43. Caputo RP, Ho KL, Lopez JJ, Stoler RC, Cohen DJ, Carrozza JP. Quantitative angiographic comparison of Palmaz-Schatz stent implantation with and without intravascular ultrasound. [abstract]. *Circulation* 1995;92:545.
44. Werner G, Diedrich J, Ferrari M, Buchwald A, Figulla HR. Can additional intravascular ultrasound improve the luminal area gain after high pressure stent deployment? *J Am Coll Cardiol* 1996;27:225A.
45. De Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998;19:1214-1223.
46. Stone GW, St Goar F, Fitzgerald P, Alderman E, Yock P, Hodgson JM, et al. The Optimal Stent Implantation Trial; final core lab angiographic and ultrasound analysis [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:369 A.
47. MacIssac AI, Bass TA, Buchbinder M, Cowley MJ, Leon MB, Warth DC, et al. High speed rotational atherectomy: Outcome in calcified and noncalcified coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:731-736.
48. De Franco AC, Nissen SE, Tuzcu EM, Withlow PL. Incremental value of intravascular ultrasound during rotational coronary atherectomy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;Suppl:23-33.
49. Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G, Kini A, Vidhun R, Venu K, et al. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: Acute and long-term results of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1358-1365.
50. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, Gupta S, Bassand JP. Treatment of in-stent restenosis with high speed rotational atherectomy and IVUS guidance in small 3.0 mm vessels. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;44:77-82.
51. Kovach JA, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Popma JJ, Satler LF, et al. Sequential intravascular ultrasound characterization of the mechanisms of rotational atherectomy and adjunct balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1024-1032.
52. Matar FA, Mintz GS, Pinnow E, Javier SP, Popma JJ, Kent KM, et al. Multivariate predictors of intravascular ultrasound end points after directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:318-324.
53. Baptista J, di Mario C, Ozaki Y, Escaned J, Gil R, de Feyter P, et al. Impact of plaque morphology and

- composition on the mechanisms of lumen enlargement using intracoronary ultrasound and quantitative angiography after balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;77:115-121.
54. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
 55. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1678-1687.
 56. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heydrinckx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benesten Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-495.
 57. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II) [published erratum appears in *Lancet* 1998;352:1478]. *Lancet* 1998;352:672-681.
 58. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
 59. Painter JA, Mintz GS, Wong SC, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, et al. Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil. *Am J Cardiol* 1995;75:398-400.
 60. Bieber CP, Hunt SA, Schwinn DA, Jamieson SA, Reitz BA, Oyer PE, et al. Complications in long-term survivors of cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1981;13:207-211.
 61. UNOS. Annual report of the US Scientific Registry for Organ Transplantation and the Organ Procurement and Transplantation Network. Washington, DC: US Department of Health Human Services; 1990.
 62. Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:538-544.
 63. Mairesse GH, Marwick TH, Melin JA, Hanet C, Jacquet L, Dion R, et al. Use of exercise electrocardiography, technetium-99m-MIBI perfusion tomography, and two-dimensional echocardiography for coronary disease surveillance in a low-prevalence population of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:222-229.
 64. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, Farmer JA, Sekela ME, Noon GP, et al. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991;67:243-247.
 65. Ciliberto GR, Mangiavacchi M, Banfi F, Massa D, Danzi G, Cataldo G, et al. Coronary artery disease after heart transplantation: Non-invasive evaluation with exercise thallium scintigraphy. *Eur Heart J* 1993;14:226-229.
 66. Collings CA, Pinto FJ, Valentine HA, Popylisen S, Puryear JV, Schnittger I. Exercise echocardiography in heart transplant recipients: A comparison with angiography and intracoronary ultrasonography. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:604-613.
 67. Pflugfelder PW, Boughner DR, Rudas L, Kostuk WJ. Enhanced detection of cardiac allograft arterial disease with intracoronary ultrasonographic imaging. *Am Heart J* 1993;125:1583-1591.
 68. Tuzcu M. IVUS reveals new information about heart transplant vasculopathy. *Cardiac Consult Magazine: An Update for physicians from the Cleveland Clinic Heart Center*. Fall 1999;X(1):7.
 69. Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, Collins TJ, Ramee SR, Stapleton DD. An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:853-854.
 70. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TC, Ramee SR. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:632-639.