

Influencia de los factores reológicos y biomecánicos en la aterosclerosis y la reestenosis. Parte II

J. D. BANDIERI*

Sección Hemodinamia, Servicio de Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 11/95 Aceptado: 8/96

Dirección para separatas: Dr. Jorge Daniel Bandieri, Servicio de Cardiología, Hospital Ramos Mejía, Urquiza 609, (1213) Buenos Aires, Argentina

Tanto la ruptura espontánea de placas ateroscleróticas como la angioplastia implican un daño profundo de la pared vascular. La ruptura espontánea con trombosis sobrepuesta es considerada hoy la causa principal de los infartos de miocardio, mientras que la reestenosis es la complicación más frecuente de la angioplastia. La composición de las placas ateroscleróticas parece ser el mayor determinante de la ruptura y trombosis en los infartos de miocardio, pero asociado inevitablemente al accionar de fuerzas biomecánicas. La tensión de corte y el estrés circunferencial son involucrados frecuentemente en la ruptura de placas y en el proceso de reestenosis; en este último, por sus efectos sobre el remodelamiento vascular y la hiperplasia neointimal. En esta revisión se continúa con los principios básicos sobre la dinámica de los fluidos en presencia de estenosis, se definen parámetros de la mecánica de la pared vascular y se introducen los conceptos de estrés circunferencial y remodelamiento vascular. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (3): 297-308.

Palabras clave Tensión de corte - Estrés circunferencial - Ruptura de placas - Reestenosis - Remodelamiento vascular

En la Parte I hemos discutido la influencia de los factores reológicos y biomecánicos sobre el origen y progresión de la aterosclerosis.

Una vez que las placas ateroscleróticas alcanzan mayor tamaño producen modificaciones evidentes en la estructura de la pared vascular y protruyen dentro de la luz provocando alteraciones progresivas en la dinámica del flujo sanguíneo. La exposición de las capas profundas de la pared arterial al flujo sanguíneo presenta similitudes entre la ruptura de placas ateroscleróticas y el fenómeno de la reestenosis posangioplastia. La extensión de la injuria vascular, la luz residual del vaso y las condiciones de flujo pueden explicar la evolución diferente de dos situaciones que exponen componentes altamente trombogénicos al torrente circulatorio.

Como veremos aquí, la ruptura de placas ateroscleróticas y la reestenosis guardan una relación importante con el accionar de factores biomecánicos y reológicos.

RUPTURA DE PLACAS ATEROSCLEROTICAS

Angiográficamente es posible observar diferen-

tes formas de evolución de la aterosclerosis coronaria. En un extremo está la enfermedad difusa con obstrucciones severas múltiples, que ocasionalmente progresan a la oclusión y al desarrollo de circulación colateral. Desde un punto de vista funcional se la puede considerar como una circulación "preparada" frente a la progresión de la enfermedad mientras la demanda no supere la oferta y suficiente para responder a las necesidades metabólicas.

En el otro extremo, podemos observar una obstrucción severa u oclusión de un vaso importante, sin circulación colateral y ausencia de anomalía angiográfica en el resto de las arterias. La circulación ha sido "sorprendida" y si no se produce recanalización del vaso, el deterioro anatómico y funcional puede ser importante. En este caso sospechamos que la placa se ha complicado, ha sufrido una ruptura con subsecuente formación de trombo y oclusión de la arteria. Sin embargo, en el primer caso es muy probable que, en distintos estadios de la evolución, las placas también presenten diferentes grados de ruptura y trombosis que participen en su crecimiento.

¿Qué diferencias hay entre un tipo u otro de ruptura que expliquen una evolución tan diferente?

En este trabajo nos referiremos solamente a los factores locales que junto a las fuerzas biomecánicas están implicados en la ruptura de placas ateroscleróticas.

Factores locales involucrados en la ruptura de placas ateroscleróticas

La profundidad de la ruptura. Si bien está más relacionada con la evolución posterior que con el mecanismo causal, puede ser o no determinante de la oclusión del vaso en el sitio de ruptura de la placa. Según Falk debe considerarse ruptura de placa a una profunda injuria intimal y no simplemente a una ulceración endotelial con depósito de una lámina de plaquetas. (1)

Fuster y su grupo dividieron la injuria vascular en tres tipos: tipo I, consistente en la alteración endotelial funcional (estadios iniciales e intermedios de la aterosclerosis); tipo II, denudación endotelial con injuria intimal e indemnidad de la lámina elástica interna (estadios más avanzados de la aterosclerosis, crecimiento de la placa) y tipo III, la injuria es mucho más profunda, compromete íntima y media e implica formación de trombo, frecuentemente oclusivo. (2)

En la injuria de tipo III, la exposición al flujo sanguíneo de capas profundas, altamente trombogénicas, aumenta la adhesión plaquetaria y la formación de trombos. (3-5)

La composición de la placa. En la actualidad, la composición de la placa es considerada de capital importancia como factor de ruptura. El componente ateromatoso, si bien menos voluminoso que el esclerótico, es mucho más proclive a la ruptura; se ha observado que en las placas con núcleo lipídico y una delgada capa fibrosa separándolo de la luz está el mayor riesgo de ruptura y trombosis.

Richardson y colaboradores encontraron que, de 85 placas ateroscleróticas de pacientes muertos por trombosis coronaria, el 83% tenía un depósito extracelular de lípidos en la íntima, por lo general excéntrico y con desgarro en la unión de la capa fibrosa con la íntima normal, adyacente (*shoulder region*). (6)

En la mayoría de los pacientes muertos por infarto de miocardio con ruptura de placa y trombosis, el grosor y la estructura de la capa fibrosa parecen ser altamente variables. En los casos en que la capa fibrosa es delgada, su superficie está infiltrada por macrófagos, en menor medida por linfocitos T, siendo notable la falta de células musculares lisas.

Cuando la capa fibrosa es gruesa, consiste en una matriz extracelular (fundamentalmente colágeno) y células musculares lisas, aunque en los sitios de erosión o ruptura su estructura es muy similar a la de las capas delgadas. (7) La elevada concentración de

macrófagos (células espumosas) en la periferia de la lesión (*shoulder region*) puede predisponer a la ruptura de la capa fibrosa. La producción de proteasas como estromelina y colagenasa por parte de los macrófagos, sería la responsable del adelgazamiento de la capa fibrosa, así como de la pérdida de células musculares lisas, principales productoras de la matriz de tejido conectivo. (8)

Los mastocitos han sido implicados también en el adelgazamiento de la capa. En la periferia de la lesión, la proporción de mastocitos puede ser 10 veces mayor que la de la íntima normal (en esta última la concentración de mastocitos es muy baja). La triptasa liberada por los mastocitos activa a la proestromelina, producida por los macrófagos, participando de esta forma en la degradación de la matriz de tejido conectivo. (9)

La exposición de material al torrente sanguíneo y la vasorreactividad de la placa. Ambas situaciones se encuentran relacionadas con la evolución de la lesión luego de la ruptura. (1) La exposición de capas profundas, lípidos y colágeno, son estímulos trombogénicos potentes y persistentes que resisten aun altas velocidades de flujo. El colágeno expuesto y la trombina generada por activación de la cascada de coagulación son poderosos activadores plaquetarios. Experimentalmente, la exposición de capas profundas de la pared vascular a valores crecientes de velocidad de corte o *shear rate* (SR), aumentaría la adhesión plaquetaria y la formación de trombos. El trombo formado es, a su vez, muy trombogénico: la trombina generada o atrapada en el trombo es resistente a la heparinización sistémica y es un foco para mayor activación plaquetaria. (3) La trombina, además, induce en las células endoteliales la liberación de endotelina, poderoso vasoconstrictor, y en las plaquetas la liberación de serotonina y tromboxano A₂. (10) Trombosis y espasmo son muy difíciles de revertir ante un endotelio lesionado incapaz de contrarrestarlos.

INFLUENCIA DE LOS FACTORES REOLOGICOS Y BIOMECANICOS EN LA RUPTURA DE PLACAS ATROSCLEROTICAS

Algunos trabajos han mostrado que las lesiones culposas en los infartos agudos de miocardio eran leves o moderadas en estudios angiográficos previos en la mitad o las dos terceras partes de los pacientes. (11-13) Lamentablemente, la angiografía no es un buen marcador del tamaño y severidad de la lesión: Glagov y colaboradores encontraron en una evaluación *posmortem* que las arterias coronarias se ensanchan en relación con la presencia de obstrucciones ateroscleróticas, con la consecuente preservación del área luminal. (14) Tal preservación fue mayor cuando las obstrucciones eran excéntricas y pre-

cisamente la excentricidad es otra de las variables que pueden derivar en la subvaloración angiográfica de las estenosis.

Sobre la base del accionar de las fuerzas biomecánicas, dividiremos la ruptura de placa teniendo en cuenta si la obstrucción preexistente es severa o leve-moderada.

Ruptura de placa con obstrucción preexistente (se recomienda al lector ver *Dinámica de los fluidos, parte I*)

La presencia de estenosis en la trayectoria de un fluido produce importantes modificaciones en la presión, la velocidad y la presión de corte (ShS) o tensión de cizallamiento, que dependen de la severidad de la obstrucción, su excentricidad y su longitud, las cuales son a su vez una función del número de Reynolds (Re).

Cuando el fluido que avanza a través del vaso converge por efecto de una estenosis, se produce aceleración de la velocidad que, combinada con los efectos de la viscosidad, provoca una caída de presión en la estenosis. Tanto la velocidad como la fricción disminuyen una vez atravesado el sitio de máxima obstrucción, permitiendo una recuperación parcial de la presión en la zona posestenótica. Se produce de esta forma un gradiente de presión invertido entre la salida y el cuerpo de la estenosis, que genera una zona de separación y recirculación de flujo adyacente a la pared (Figura 1). El ShS, a su vez, aumentará en forma significativa en el cuerpo de la estenosis y disminuirá a la salida, en la zona de separación o recirculación, donde podrá alcanzar valores negativos (Figura 2).

Incrementos en el Re o en la severidad y excentricidad de la estenosis podrán provocar flujo turbulento en la zona de expansión (posestenótica). Cuanto más severa la obstrucción, menor será el Re necesario para provocar flujo turbulento. En estenosis severas, Young encontró turbulencia con valores de Re de alrededor de 350 cuando éstas fueron concéntricas y de 200 cuando fueron excéntricas. (17)

Por su parte, Loree y colaboradores, en modelos de estenosis concéntricas y excéntricas expuestas a un Re de 60 (dentro del rango coronario en reposo), observaron fluctuaciones de la presión turbulentas sólo en las estenosis excéntricas severas, por lo que suponen que las fluctuaciones de la presión y el ShS podrían ser responsables de la injuria de placas ateroscleróticas solo en estos casos. (18)

Teniendo en cuenta los valores promedio de Re en la circulación coronaria (80 en reposo; 300 en esfuerzo), es difícil saber si la turbulencia puede causar ruptura de placas ateroscleróticas severas, al menos cuando éstas son concéntricas. Si así fuera, la ruptura debería producirse a la salida de la esteno-

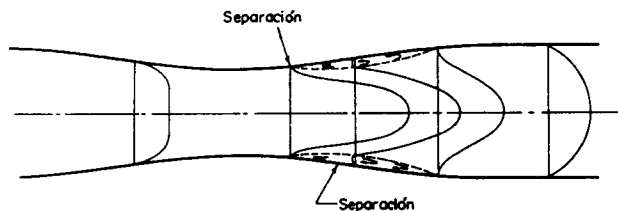


Fig. 1. Esquema de una estenosis concéntrica vista desde la luz del vaso. Se observa el perfil de velocidad y el desarrollo de la región de separación a la salida de la estenosis.

sis, donde se genera la turbulencia y donde el grado de obstrucción es menor.

Desafortunadamente, no está definido si la localización de la ruptura, en sentido longitudinal, es en el sitio de máxima obstrucción, proximal o distal a él. Se sabe que en las placas blandas la mayor concentración de células espumosas y el menor espesor de la capa fibrosa se encuentran en la periferia (hombros) de la placa, vista en sentido circunferencial, desconociéndose si ocurre lo mismo en sentido longitudinal. De ser así, se podría especular que si los monocitos-macrófagos se localizan en regiones de bajo ShS como las de separación y de circulación posestenosis (debilitando localmente la pared), el posterior crecimiento y excentricidad de la estenosis podría provocar fluctuaciones de presión y ShS en esas mismas zonas debilitadas con el consiguiente riesgo de ruptura.

En la *parte 1* vimos que es muy probable que un elevado ShS fisiológico (alrededor de 30 dinas/cm² para la circulación coronaria) pueda ejercer un efecto protector contra el desarrollo de la aterosclerosis, pero es difícil que este efecto persista en casos de disfunción endotelial o en presencia de estenosis severas donde el ShS es mucho mayor.

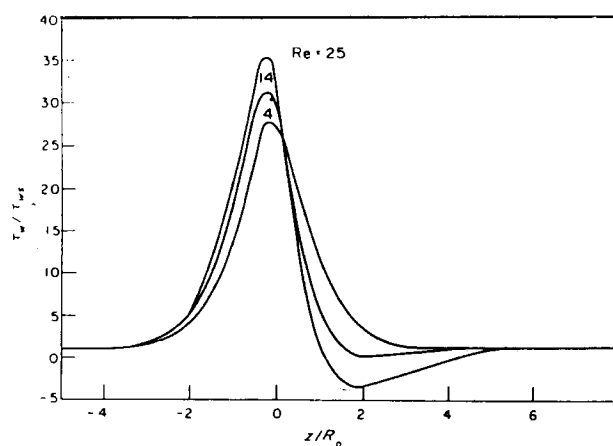


Fig. 2. Tensión de corte en presencia de una estenosis. Obsérvese que el máximo ShS se alcanza justo antes de la obstrucción más crítica (punto 0 en la abscisa), pudiendo alcanzar valores negativos a la salida de la estenosis.

Basados en los hallazgos experimentales de Fry que indicaban que un ShS de 379 dinas/cm² en el sitio de la estenosis provocaba injuria endotelial, Gertz y Forrester postularon que elevaciones importantes de ShS laminar podrían provocar ruptura de placas ateroscleróticas. (19, 20)

Si bien en el ápex de las estenosis severas es posible llegar a esos valores y aún más altos, causando injuria endotelial, hasta el presente no se ha podido demostrar que el ShS elevado alcanzado en el cuerpo de la estenosis produzca en forma directa injuria vascular más profunda que la de la lámina superficial de células endoteliales, e interese el espesor de la íntima. Por otra parte, la disfunción endotelial no parece correlacionarse siempre con la severidad de la estenosis; estudios con acetilcolina intracoronaria mostraron respuesta neutra en algunas estenosis severas mientras que, en otros segmentos angiográficamente normales la respuesta fue vasoconstrictora. (21)

Ruptura de placa con obstrucción preexistente leve y moderada

Si es difícil demostrar que elevaciones importantes de ShS y turbulencia sean responsables de la ruptura de placas severamente obstructivas, mucho más lo será en estenosis leves o moderadas, donde ambos fenómenos son de magnitud menor. Podría argumentarse que, ante una composición menos resistente de ciertas placas, la menor magnitud del ShS y la turbulencia podrían provocar su ruptura antes que crezcan y sean más fibrosas y quizás más resistentes. Faltaría determinar entonces qué intensidad de ShS y turbulencia soportan este tipo de placas y si esos valores pueden darse en la circulación arterial y aún más, si guardan relación con alguna región específica del árbol coronario.

Desde que Richardson y colaboradores encontraron zonas de concentración de alto estrés circunferencial (SC) en la íntima de placas fisuradas, comenzaron a adquirir importancia otras tensiones, distintas a las longitudinales, en la ruptura de placas ateroscleróticas. (6)

ESTRES CIRCUNFERENCIAL Y PROPIEDADES MECANICAS DE LOS MATERIALES BIOLÓGICOS

Cuando un vaso es presurizado, el estrés radial de la presión debe ser balanceado por una tensión dentro de la pared, para mantener el vaso intacto. Esta tensión circunferencial (*circunferencial tensile stress*) en la pared del vaso es descrita por la ley de Laplace:

$$SC = \sigma = \frac{p \cdot r}{h}$$

P es la presión arterial; r el radio del vaso y h el espesor de la pared. Si el espesor de la pared se adelgaza y el radio del vaso aumenta se puede obtener un SC mucho mayor que el normal (22) (Figura 3).

El SC es la tensión más elevada, en valor promedio, del árbol arterial. (23)

Estrés es la **fuerza** por unidad de área que actúa sobre el tejido.

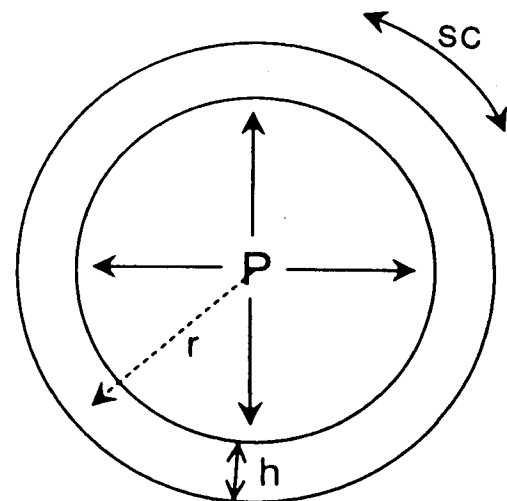
La **elongación o deformación (strain)** es un incremento en la dimensión, inducido por el estrés aplicado, que se expresa como un porcentaje de su dimensión inicial.

La resistencia elástica a la deformación (**rigidez**) se relaciona con la fuerza aplicada a través de magnitudes llamadas módulos elásticos (E) o módulo de Young: (24)

$$E = \frac{\text{Fuerza}}{\text{Elongación}}$$

En un rango de estrés determinado el módulo elástico puede ser constante; esto significa que tendrá un **comportamiento elástico lineal**: a cada incremento en la fuerza corresponde un incremento proporcional de la elongación.

Las arterias, como muchos materiales biológicos, exhiben un **comportamiento elástico no lineal**: a partir de un punto dado, incrementos adicionales en la fuerza se acompañan de incrementos menores



$$SC = \frac{P \cdot r}{h}$$

Fig. 3. Ver texto para su interpretación.

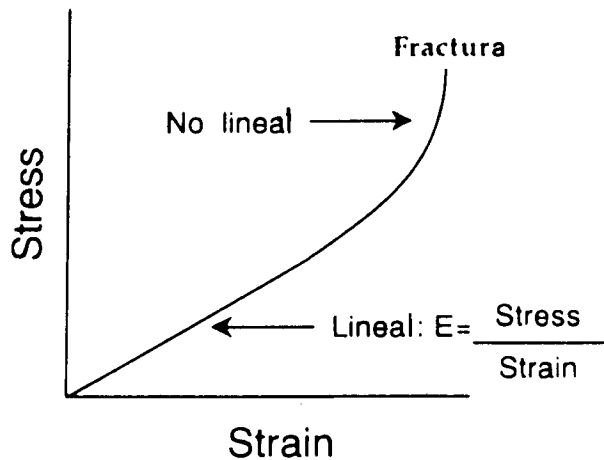


Fig. 4. Comportamiento elástico lineal: a cada incremento en el estrés corresponde un incremento proporcional de la elongación. No lineal: mayor incremento en el estrés no se acompaña de un aumento proporcional de la deformación y el material se fractura.

de la elongación, de forma tal que la pared se vuelve más rígida y alcanza el punto de fractura (Figura 4). Cuanto mayor sea el contenido de fibras colágenas de la pared del vaso, mayor será su rigidez, y será menor cuanto mayor el contenido de fibras elásticas. Otra característica importante en la relación fuerza/elongación de la pared vascular es la **anisotropía**: las propiedades mecánicas de la pared son dependientes de la dirección del estrés aplicado.

Otro factor adicional que debe ser considerado en la relación fuerza/elongación es su dependencia del tiempo. Esta respuesta tiempo-dependiente de los materiales biológicos se llama **viscoelasticidad**: si a la pared vascular se le aplica una fuerza constante, ésta puede elongarse a través del tiempo hasta alcanzar un nuevo punto de equilibrio. En forma recíproca, cuando cesa la fuerza necesitará un tiempo para alcanzar su estado anterior, a diferencia de los materiales elásticos, en los que ambas respuestas son inmediatas. La viscoelasticidad debe ser considerada cuando se evalúan los efectos de un estrés periódico como la onda pulsátil: si la fuerza es aplicada a la pared del vaso y rápidamente removida, la pared no tendrá tiempo de elongarse para alcanzar el punto de equilibrio de la relación fuerza/elongación y por lo tanto la rigidez será mayor que si la fuerza fuera constante. Es por ello que la **rigidez dinámica** (en condiciones de flujo pulsátil) es mayor que la rigidez estática. (22)

Las células musculares lisas son un contribuyente importante para la rigidez. Orientadas en forma circunferencial, son capaces de generar tensiones de $1.498 \pm 0,50 \times 10^6$ dinas/cm² cuando están contraídas.

Dada la complejidad de la pared vascular, su comportamiento elástico no lineal, la anisotropía y la

viscoelasticidad estática y dinámica, no es posible evaluar la respuesta elástica con un solo módulo elástico. Para obtener una caracterización más completa de las propiedades mecánicas de la pared arterial es preciso determinar la dinámica de sus principales elementos constitutivos. El módulo elástico incremental (E_{inc}) y la ecuación constitutiva de la pared arterial permitirían una caracterización individualizada del comportamiento elástico de los principales constituyentes de la pared y de los componentes viscoso e inercial, en la mecánica vascular. (25, 26)

$$E_{inc} = E_e + E_c \times f_c + E_{sm}$$

Donde E_e , E_c , E_{sm} son los módulos elásticos de fibras elásticas, colágenas y musculares lisas y f_c la fracción de fibras colágenas.

$$\text{Ecuación constitutiva : } \sigma = \sigma_e + \sigma_c + \sigma_{sm} + \sigma_\eta + \sigma_M$$

Donde σ = estrés, η = viscoso, M = inercial.

RELACION ENTRE RUPTURA DE PLACAS Y ESTRES CIRCUNFERENCIAL ELEVADO

Las zonas de rigidez de la pared vascular son zonas de concentración de estrés circunferencial. Thubrikar y colaboradores estudiaron las zonas de concentración de estrés parietal en modelos animales y observaron que el estrés era mayor en las zonas de bifurcación comparadas con los segmentos rectos; que en la superficie interna de la pared duplicó el valor hallado en el centro y que el estrés más alto fue el circunferencial. (27)

Lee y su grupo estudiaron el estrés circunferencial en diferentes modelos de placas ateroscleróticas con la técnica de análisis de elemento finito. (28-30) Cuando el estudio se basó en el efecto del espesor de la capa fibrosa de placas excéntricas, observaron que el adelgazamiento de la capa fibrosa —sea por disminución en la severidad de la estenosis o por aumento en el tamaño del núcleo lipídico hacia la luz— aumentó significativamente el estrés circunferencial. (28)

Incrementos en la severidad de la estenosis de 70 a 90% a expensas de un aumento en el espesor de la capa fibrosa, con una geometría constante del núcleo lipídico, hicieron disminuir el estrés circunferencial. En todos los casos el estrés circunferencial fue máximo en la capa fibrosa que cubre el núcleo lipídico subintimal o en la pared luminal cercana a la sección más delgada de la placa (hombros).

Cuando el mecanismo de ruptura es un aumento del estrés circunferencial, no tiene relevancia la severidad de la estenosis sino el tamaño del núcleo lipídico y el espesor de la capa fibrosa que lo separa de la luz.

Aunque los sitios de ruptura no siempre coincidieron con la región de máximo estrés circunferencial, el 83% de las placas con ruptura se ubicaron dentro de los 15 grados de la región de alto estrés circunferencial. (30)

Como ya dijimos, la composición de la placa y el espesor de la capa fibrosa son los factores determinantes más importantes a la hora de evaluar la posibilidad de ruptura. El análisis del estrés circunferencial en capas fibrosas de estructura dominante diferente puso de manifiesto la dependencia estructural de la rigidez mecánica. Las capas fibrosas **celulares** (compuestas de células musculares lisas y otras células mezcladas con colágeno y elastina) fueron las menos rígidas. Las capas **hipocelulares** (compuestas de matriz de tejido conectivo extracelular y escasas células) fueron 1-2 veces más rígidas que las celulares y las capas fibrosas **calcificadas** fueron 4-5 veces más rígidas que las primeras. (29)

Las lesiones ateroscleróticas son extremadamente complejas, con una geometría irregular y una estructura subintimal heterogénea. **La composición variable de la placa, la localización céntrica o excéntrica del núcleo lipídico, el espesor y composición de la capa fibrosa que la separa de la luz**, son todos parámetros que se ponen en juego para determinar el sitio de ruptura y la intensidad de las fuerzas mecánicas que la provocan.

Las propiedades mecánicas del núcleo lipídico pueden influenciar la distribución del estrés en el vaso enfermo cuando su tamaño es considerable: el núcleo lipídico soporta muy poco el estrés circunferencial, por lo que éste se concentra en la capa fibrosa. (31) La infiltración de macrófagos activados y mastocitos debilita focalmente la estructura de la capa fibrosa, requiriendo menores tensiones para provocar su ruptura. Esta puede ser una explicación de por qué los sitios de ruptura no coinciden siempre con la localización de mayor estrés circunferencial.

El trabajo de Richardson y colaboradores mostró que una ubicación excéntrica del núcleo lipídico y una capa fibrosa más rígida que la íntima subyacente determinaron mayor concentración de estrés circunferencial en la periferia de la placa y en su unión con la íntima normal, donde se produjo la mayor cantidad de fisuras. (6) Cuando una parte de la estructura se vuelve más rígida que las otras, se desarrollan regiones de concentración de estrés circunferencial. Una capa fibrosa delgada, que implique menor separación entre el núcleo lipídico y la luz, aumentará la concentración de alto estrés circunferencial en la lesión, aún cuando la severidad de ésta sea menor. (28)

Finalmente, muchos materiales se fracturan con más facilidad después de cargas repetidas de menor magnitud que con una carga constante, de mag-

nitud mayor. Este mecanismo, conocido como **fractura por fatiga**, puede explicar por qué fluctuaciones pulsátiles de la presión pueden, con el tiempo, debilitar la placa en regiones de alto estrés circunferencial. (29)

Ciertas características de la pared, como el comportamiento elástico no lineal y la viscoelasticidad, pueden determinar una rigidez dinámica de la íntima o de la capa de la placa que favorezca su ruptura. Esto quizás guarde relación con la variación circadiana de los síndromes isquémicos agudos a través del aumento en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, provocados por la actividad adrenérgica.

REESTENOSIS

La reestenosis sigue siendo la mayor limitación de la angioplastia como tratamiento a largo plazo de la enfermedad coronaria. Aunque su incidencia varía según la forma de evaluación, la localización y morfología de la lesión y el resultado inicial del procedimiento, implica siempre la respuesta reparadora a la injuria vascular producida por el dispositivo, cualquiera sea éste. (32)

Clásicamente se consideró que el proceso de reestenosis se extendía más allá del sexto mes pero Nobuyoshi y colaboradores y Serruys y colaboradores, realizando seguimiento angiográfico mensual, observaron que la reestenosis se desarrolla, fundamentalmente, hasta el tercero o cuarto mes de la angioplastia. (33, 34) Estos hallazgos, además de estandarizar los tiempos para el estudio angiográfico, tienen implicancias clínicas y fisiopatológicas.

Distintos paradigmas fueron presentados para explicar el fenómeno de la reestenosis:

-La hipótesis basada en la biología celular: (35) describe tres fases en la respuesta reparadora: inflamación, granulación y formación y remodelamiento de la matriz. La fase inflamatoria comienza con la denudación endotelial y la injuria medial que conlleva el depósito de plaquetas, la formación de trombos, el reclutamiento de células inflamatorias y la liberación de factores de crecimiento (PDGF, bFGF). El accionar de estos últimos se expresa en la fase de granulación donde las células musculares lisas, cambiando su fenotipo contráctil a secretorio, proliferan y migran hacia la íntima. La secreción posterior de proteoglicanos por parte de las células musculares y de los fibroblastos forman la matriz extracelular, siendo la hiperplasia intimal el resultado final.

-La magnitud de la respuesta reparadora según la profundidad de la injuria vascular: (36) La injuria de tipo III (sobrepasa la lámina elástica interna) con profundo daño intimal y medial y exposición de componentes altamente trombogénicos que de-

rivan en agregación plaquetaria y trombosis mural. Las plaquetas, a través de la liberación de los factores de crecimiento, promoverían la proliferación y migración de células musculares lisas hacia la íntima en un período de 24-48 horas hasta los 7 días, momento en el que, si se completa la reendotelización de la zona injuriada, cesa la secuencia. La persistencia del trombo generaría la producción de alfa-trombina, que tiene actividad mitogénica para las células musculares lisas y los fibroblastos.

-La hipótesis basada en observaciones de injuria coronaria en porcinos. (37) Propone que el trombo asume el mayor papel en la reestenosis. Según este modelo, los tres estadios de la formación neointimal (trombótico, de reclutamiento celular y proliferativo) comenzarían en la superficie luminal: el trombo formado en la zona injuriada de la pared se reendoteliza desde la luz. A través de ese endotelio se produce el reclutamiento de monocitos, macrófagos y linfocitos, que migran profundamente dentro del trombo. Sobreviene a ello la proliferación celular y la migración desde el subendotelio hacia la media injuriada.

-El modelo en cascada. (38) Según la biología molecular, la reestenosis sería el resultado de la expresión genética de citoquinas y diversos factores de crecimiento de los macrófagos y células musculares lisas, contenidos en las placas ateroscleróticas y gatillados por la trombosis local y la injuria mecánica. Los macrófagos activados son muy ricos en factores de crecimiento y pueden elaborar una amplia variedad de mediadores proteicos y lipídicos capaces de alterar la función de la pared vascular. Diversos factores de crecimiento, como el factor fibroblástico (FGF), transformante (TGF β) del endotelio vascular (VEGF), etc., participan en diferentes fases de la reestenosis actuando sobre las células musculares lisas, las células endoteliales y la formación de la matriz extracelular. (39)

Lamentablemente los ensayos farmacológicos basados en estos postulados, con esteroides, heparina y derivados, inhibidores de la enzima convertidora, bloqueantes cálcicos, etc., no lograron una reducción sustancial de la reestenosis. La terapia con factores de crecimiento está demostrando, sin embargo, una importante reducción de la hiperplasia intimal en experimentación animal. (39)

Como todos los pacientes desarrollan hiperplasia intimal, se consideró que la reestenosis podría ser el resultado neto entre la ganancia inicial en el diámetro luminal, obtenida por el procedimiento, menos la pérdida tardía derivada de la hiperplasia intimal. (33, 34) Kuntz y colaboradores, utilizando este mo-

delo, compararon los resultados de dispositivos diferentes (angioplastia por balón, aterectomía, *stent* y láser) por angiografía cuantitativa y concluyeron que el resultado inmediato (diámetro luminal) y no el dispositivo utilizado es el que determina la mayor o menor probabilidad de reestenosis. (40-42) El concepto emergente, "cuanto más grande mejor", permite explicar, en parte, el mejor resultado de la aterectomía respecto de la angioplastia por balón en obstrucciones proximales excéntricas de arteria descendente anterior y la llamativa reducción en la incidencia reestenosis con los *stents* de *novo*. (43, 44)

INFLUENCIA DE LOS FACTORES REOLOGICOS Y BIOMECANICOS EN LA REESTENOSIS

Es probable que la reducción en la incidencia de reestenosis, obtenida con los *stents*, se deba en parte a una disminución del **retroceso elástico** de la pared (*elastic recoil*). Rodríguez y colaboradores observaron que aquellos pacientes en quienes el control angiográfico a las 24 horas detectó una pérdida precoz del diámetro luminal (secundaria a retroceso elástico), tenían mayor incidencia de reestenosis a los seis meses y que el implante de *stents*, en las lesiones con pérdida precoz, redujo la reestenosis significativamente. (45, 46)

En la angioplastia ocurre una **deformación elástica y plástica** de la pared y de la placa, producida por la insuflación del balón. La deformación elástica es reversible: cuando cesa el estrés (desinflado el balón) el material (pared y placa) retorna a su forma inicial. Si el estrés aplicado aumenta aún más, el material ya no recupera sus dimensiones originales y la deformación es permanente: deformación plástica. En las arterias, sin embargo, el comportamiento no es tan simple. Como vimos previamente, las arterias tienen un comportamiento **viscoelástico**: el retroceso elástico es tiempo-dependiente, pudiendo durar desde minutos hasta pocos días, y además estará sujeto al aumento del flujo y de la presión (estrés) en la zona dilatada. El retroceso viscoelástico (*elastic recoil*) no debe ser confundido con el remodelamiento vascular (RV), un mecanismo compensatorio crónico, en la aterosclerosis, estudiado anatomopatológicamente hace algunos años y que podría tener incidencia importante en la reestenosis.

Remodelamiento vascular

En autopsias humanas, Glagov y colaboradores observaron que en el tronco de la coronaria izquierda el área luminal de esta arteria no disminuía en relación con el aumento del área de la estenosis. (14) Tomando la lámina elástica interna (LEI) como medida del tamaño arterial y de un área luminal "potencial" vieron que a medida que aumentaba el área

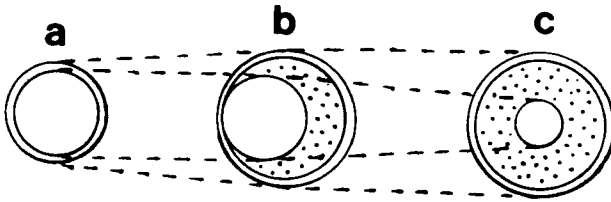


Fig. 5. Esquema de remodelamiento vascular en la aterosclerosis. a: arteria normal. b y c: crecimiento progresivo de la placa. En b, el tamaño del área de la placa es moderado y el aumento compensatorio del área total de la arteria permite mantener el área luminal. En c, el área de la placa es mayor y no llega a ser compensado por un discreto aumento en el área total de la arteria; por lo tanto el área luminal es menor.

de la estenosis lo hacía en paralelo el área de la LEE. Este ensanchamiento compensatorio fue muy evidente hasta que la placa ocupó el 40% del área luminal potencial y de ser una placa fundamentalmente excéntrica comenzaba a hacerse concéntrica (Figura 5). La explicación para este cambio adaptativo en el tamaño arterial, como una forma de preservar la luz del vaso a medida que las placas se desarrollan es aún desconocida. Los autores postularon que el aplastamiento y atrofia de la media subyacente a la placa podría ser un mecanismo, así como aumentos de la velocidad de flujo y del ShS, provocados por la estenosis, podrían inducir expansión circunferencial a expensas de la pared opuesta.

Mc Pherson y colaboradores encontraron hallazgos similares de RV a través de ecografía epicárdica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. (47)

Losordo y colaboradores observaron recientemente, a través de ultrasonido intravascular en arterias femorales con enfermedad obstructiva, que el incremento en el área total de la arteria fue proporcional al incremento en el área de la placa; esta dilatación compensatoria de la arteria fue focal y no afectó los segmentos adyacentes normales. (48) Por otra parte, los autores no encontraron mayores diferencias en el comportamiento compensatorio entre obstrucciones mayores o menores al 40% del área luminal.

Si bien existen diferencias en el desarrollo de la aterosclerosis y la reestenosis, el RV ha sido observado también en esta última y es muy probable que el mecanismo sea común a ambas.

Mintz y colaboradores midieron con ultrasonido intravascular el área luminal, el área de la lámina elástica externa (LEE) y el área de la placa, y demostraron que tanto las lesiones reestenóticas como las no reestenóticas exhiben un patrón similar de hiperplasia intimal y que el RV es responsable del 65% de la pérdida tardía de la luz en las lesiones reestenóticas. (49) En otra rama del mismo trabajo, identificaron un subgrupo de pacientes con dilatación crónica de la arteria (observada como incre-

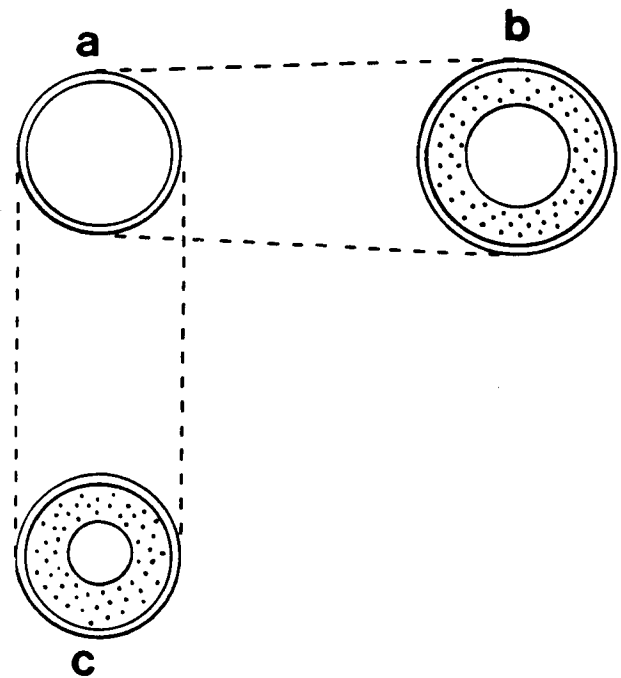


Fig. 6. Esquema de remodelamiento vascular en la reestenosis. a; arteria posangioplastia. b: hiperplasia intimal con agrandamiento compensatorio del vaso que permite mantener un área luminal aceptable. c: similar grado de hiperplasia intimal sin agrandamiento compensatorio; área luminal mucho menor = reestenosis.

mento en el área de la LEE) asociada a un aumento en el área de la placa, lo que sugiere dilatación compensatoria en respuesta a la hiperplasia intimal (50) (Figura 6).

Trabajos recientes con modelos animales de reestenosis coinciden con los hallazgos mencionados. Si la hiperplasia intimal es de magnitud similar en lesiones reestenóticas y no reestenóticas y el RV es el principal responsable de la reestenosis, es necesario conocer cuál es el alcance de este concepto.

Gibbons y Dzau lo consideran un proceso activo celular y extracelular que involucra al crecimiento, migración y muerte celular y a la producción o degradación de matriz extracelular, dependientes de factores locales, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos. (53) Langille y colaboradores consideran que el RV es una respuesta adaptativa, endotelio-dependiente, secundaria a cambios crónicos en el flujo. (54)

Es difícil obtener una definición precisa hasta tanto no se tenga más conocimiento de los mecanismos implicados; pero sobre la base de los datos aportados por éstos y otros autores podemos ensayar una definición para el RV en la aterosclerosis y la reestenosis como: una reacción plástica y estructural, localizada, de la pared vascular, secundaria a cambios

crónicos en las condiciones de flujo y en la que el endotelio juega un papel prominente. (53, 55)

¿Cómo operan las variaciones crónicas del flujo sobre la pared vascular?

Kamiya y colaboradores demostraron, a través de fístulas arteriovenosas en carótidas de perros, que el aumento crónico del flujo o de su velocidad provoca vasodilatación y viceversa. (56) Las arterias cambian su radio con la finalidad de mantener valores fisiológicos de ShS. Tal respuesta compensadora se esboza, según los autores, a la semana y se completa al cabo de 6-8 meses. En forma recíproca, Langille y colaboradores encontraron una reducción en el diámetro de carótidas de conejo adulto expuestas a bajo flujo y ShS sin cambios significativos en la masa parietal, excepto un número menor de células endoteliales. (54) Resulta interesante que tal reducción en el diámetro vascular fue revertida con papaverina en el período agudo (3 días), pero fue insensible a esta droga a las dos semanas, lo que se interpretó como respuesta vasomotora y remodeladora, respectivamente.

Ya hemos visto en la parte I del trabajo que aumentos en el ShS estimulan la secreción de óxido nítrico, el que provoca relajación e inhibición de la proliferación de las células musculares lisas, mientras que reducciones del ShS aumentan la secreción de endotelina, que tiene sobre ellas acción constrictora y mitogénica. Estos efectos requieren la presencia de endotelio.

Hiperplasia intimal, remodelamiento vascular y condiciones de flujo

En la angioplastia ocurre indefectiblemente denudación endotelial, pero el endotelio puede regenerarse a partir de los márgenes de la lesión, aunque en extensión y respuesta funcional variables.

Kolher y colaboradores y Kraiss y colaboradores observaron, en modelos de injuria vascular por balón y en injertos vasculares de politetrafluoroetileno, que elevaciones fisiológicas de ShS disminuían la migración de células musculares lisas y su proliferación en la interfase célula-sangre y por ende la hiperplasia y engrosamiento neointimal, al ser comparadas con los modelos expuestos a bajo ShS. La reendotelización de los injertos fue, a su vez, más rápida y completa en aquellos expuestos a elevado ShS. (57, 58)

Glagov reconoció dos formas distintas de engrosamiento intimal en las anastomosis de *bypass* que denominó **hiperplasia intimal** cuando la respuesta fue predominantemente proliferativa, sin orientación definida de las células ni de las fibras que conforman la matriz; e **hipertrofia intimal fibrocelular** cuando las células presentaron una orientación común, fue-

ron abundantes en relación con la matriz y ésta se conformó de fibras con orientación definida. (55)

En la reestenosis los hallazgos histológicos son, según Glagov, indistinguibles de los de las anastomosis; en ambos casos el engrosamiento empieza siendo de tipo proliferativo (hiperplasia intimal) como una forma de restaurar valores fisiológicos de ShS y estrés circunferencial. Si esto se logra, la hiperplasia intimal se interrumpe y ocurre la diferenciación arquitectural hacia hipertrofia fibrocelular, estabilizando el engrosamiento de la íntima. De lo contrario, la hiperplasia intimal persiste indefinidamente y sobreviene la reestenosis. Teniendo en cuenta esto, es necesario conocer qué modificaciones produce la angioplastia en las condiciones de flujo.

Vimos previamente que existen regiones (ostium, curvaturas, bifurcaciones) de los vasos donde ocurren alteraciones de la laminaridad: separación de las líneas de flujo, enlentecimientos, flujos retrógrados que, en general, son característicos de bajo ShS. En las estenosis, a su vez, la zona de entrada es de ShS normal o elevado según las posibilidades de adaptación de la pared al flujo; en el cuerpo de la estenosis hay un marcado aumento de la velocidad y del ShS, mientras que, en la zona de salida el flujo se encuentra nuevamente con una luz de mayor calibre y disminuye su velocidad, se perturba y el ShS puede bajar dramáticamente. Cuando se realiza la **angioplastia** esta situación puede cambiar en forma drástica.

Con un enfoque puramente hemodinámico se puede especular que si el dispositivo no logra el resultado esperado y persiste una importante obstrucción residual, las condiciones de flujo variarán poco y la injuria endotelial y medial agregadas impedirán la adaptación de la pared vascular y sumarán la respuesta "curativa" en forma de hiperplasia intimal. El resultado será reestenosis temprana, como ocurre en la mayoría de estos casos. Si la estenosis residual es severa como para comprometer el flujo y se exponen a éste componentes trombogénicos de la pared y la placa, es posible que ocurra oclusión vascular aguda. En cambio, si se logra un resultado óptimo con diferencia mínima del diámetro luminal entre la zona de estenosis y las de entrada y salida, fuera de las regiones descriptas como de bajo ShS y con poca extensión de injuria endotelial, el nuevo lumen aceptará mayor flujo con escasa perturbación de su laminaridad; el aumento en el ShS promoverá la reendotelización más rápida y completa y la disminución de la hiperplasia intimal. La recuperación de las propiedades estructurales y dinámicas de la pared permitirán el restablecimiento de valores fisiológicos de ShS y estrés circunferencial, estabilizando el engrosamiento intimal y el remodelado parietal.

En los casos en que el resultado de la angioplastia es poco menos que satisfactorio (por ejemplo, estenosis residual mayor de 30%) es evidente que el flujo anterógrado no estará disminuido pero, teniendo en cuenta que el ShS varía inversamente en relación con el cubo del radio del vaso, pequeñas variaciones del radio serán capaces de provocar alteraciones de la laminaridad y del ShS en la salida de la estenosis.

Liu y colaboradores postularon que si la obstrucción residual posangioplastia era capaz de provocar separación de flujo y reendotelización tardía en la zona de salida, el aumento en el ShS proximal y en el cuerpo de la estenosis, lejos de aumentar el lumen y disminuir la separación, podría exagerarla y con ello estimular la hiperplasia intimal. (59)

La aterectomía direccional hizo cifrar esperanzas sobre la reducción en la incidencia de reestenosis a partir de la remoción de la placa aterosclerótica y la obtención de un lumen mayor y de superficie más lisa que la angioplastia por balón. Sin embargo, pese a lograr mejores resultados en las lesiones proximales excéntricas de arteria descendente anterior, en las lesiones ostiales y en las bifurcaciones (curiosamente, regiones de flujo perturbado) no ha logrado disminuir la reestenosis en la medida esperada. (60) Se han dado distintas explicaciones para ello: por un lado, parte importante de la ganancia obtenida en el diámetro luminal por la aterectomía se debe a dilatación mecánica producida por el pasaje y retirada del dispositivo rígido (efecto Dotter) y a la insuflación del balón que estabiliza el dispositivo (efecto Gruentzig), lo que implicaría que esa mayor ganancia está sujeta a retroceso elástico y por lo tanto es temporaria. Por otro lado, la remoción de células musculares lisas, fibras elásticas y adventicia puede generar una respuesta proliferativa exagerada que aumente la posibilidad de reestenosis. Ambos mecanismos tienen implicancias hemodinámicas: el pasaje y retirada del dispositivo puede incrementar la extensión de la injuria endotelial; la recuperación tardía o incompleta de estas células atenta contra el efecto modulador del flujo sobre la hiperplasia intimal. La remoción de la capa de células musculares lisas y fibras elásticas puede, por otra parte, generar un comportamiento ectásico del segmento tratado que impide la regulación del ShS y del estrés circunferencial, con el consiguiente estímulo para el desarrollo de hiperplasia intimal.

La aterectomía direccional tiene una ventaja indiscutible sobre las otras técnicas endoluminales y es la posibilidad de tomar muestras de tejido de la placa y la pared que permiten un estudio más racional de la reestenosis y de la aplicación de terapias genéticas. (61)

El implante de *stents* es el tratamiento que más

ha logrado disminuir la incidencia de reestenosis cuando se respetaron ciertas condiciones para su utilización: estenosis cortas que no requieran más que un *stent*, localizadas en segmentos relativamente rectos de arteria con diámetro mayor de 3 mm y que no hayan recibido tratamiento intervencionista previo. La incidencia de reestenosis disminuyó así hasta el 14%, mientras que cuando el *stent* fue implantado en lesiones con una o más angioplastias previas la reestenosis promedio trepó a un 39%. (44)

El aumento de los costos impide que los *stents* sean utilizados en todos los pacientes como tratamiento inicial.

Desde un punto de vista angiográfico se acepta que el éxito del *stent* está dado más por la obtención de una ganancia mayor en el diámetro luminal inicial y un menor retroceso viscoelástico, que por una disminución en la pérdida tardía, resultante de la hiperplasia intimal. La imagen angiográfica, sin embargo, no siempre permite distinguir zonas de aposición defectuosa entre el *stent* y la pared vascular que posibiliten alteraciones en el flujo. Hemodinámicamente el implante de *stents* puede tener varios puntos débiles: la región de entrada y salida, la articulación (en los *stent* articulados), la expansión asimétrica y, por supuesto, la aposición entre dos o más *stent*. En todos ellos se pueden generar alteraciones de las líneas de flujo y del ShS que difícilmente puedan ser moduladas por un segmento que se ha vuelto más rígido.

Colombo y colaboradores observaron con ultrasonido intravascular que, de 40 pacientes, sólo 5 (13%) tenían expansión adecuada del *stent* pese a una aceptable imagen angiográfica. (62)

Un conocimiento mayor, con el uso de la ecografía y Doppler endoluminal, de la adaptación de la pared vascular a la injuria mecánica y su relación con la dinámica de los fluidos, permitirá ahondar en la fisiopatología de la reestenosis y adoptar nuevas conductas para su prevención.

SUMMARY

RHEOLOGICAL AND BIOMECHANICAL FACTORS INFLUENCING ATHEROSCLEROSIS AND RESTENOSIS. PART TWO

The spontaneous rupture of atherosclerotic plaques and coronary angioplasty involve an important vascular wall injury. The spontaneous rupture with overimposed thrombotic occlusion is nowadays considered the principal cause of acute myocardial infarction, and the restenosis is the most common complication of coronary angioplasty. The composition of atherosclerotic plaques seems to be the

most important determinant of rupture and thrombosis in myocardial infarction, but this is inevitable related to the influence of the biomechanical forces. Shear stress and circumferential tensile stress are frequently involved in the rupture of atherosclerotic plaque and also in restenotic process, in this case, through their effects on vascular remodeling and intimal hyperplasia. This review considers the basic principles of fluid dynamics in presence of stenosis, general notions regarding mechanics of vascular wall and finally introduces the concepts of circumferential tensile stress and vascular remodeling.

Key words Shear stress - Circumferential tensile stress - Plaques rupture - Restenosis - Vascular remodeling

Agradecimiento

Mi agradecimiento a las Dras. Alba A. Carballo y Stella M. Ansaldi por su desinteresada colaboración.

BIBLIOGRAFIA

- Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 1992; 86 (Suppl III): 30-42.
- Fuster V, Badimon L, Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326 (4): 242-250.
- Badimon L, Chesebro J, Badimon J. Thrombus formation on rupture atherosclerotic plaques and retrombosis on evolving thrombi. *Circulation* 1992; 86 (Suppl III): 74-85.
- Merino A, Cohen M, Badimon J, Fuster V, Badimon L. Synergistic action of severe wall injury and shear forces on thrombus formation in arterial stenosis: Definition of a thrombotic shear rate threshold. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1091-1094.
- Mailhac A, Badimon J, Fallon J, Chesebro J, Fuster V, Badimon L y col. Effect of an eccentric severe stenosis of fibrin (ogen) deposition on severely damaged vessel wall in arterial thrombosis. *Circulation* 1994; 90: 988-996.
- Richardson P, Davies M, Born G. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 21: 941-944.
- Van Der Wal A, Becker, Das P. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
- Mitchinson M, Ball R. Macrophages and atherogenesis. *Lancet* 1987; 18: 146-149.
- Kaartinen M, Pentilla A, Kovanen P. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* 1994; 90: 1669-1678.
- Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 5-11.
- Ambrose J, Tannenbaum M, Alexopoulos D. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
- Little W, Constantinescu M, Applegate R. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-1166.
- Little W. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 446-476.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins C, Stankunavicius R, Kolletis G. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
- Forrester J, Young D. Flow through a converging-diverging tube and its implications in occlusive vascular disease. *J Biomechanics* 1970; 3: 297-305.
- Young D, Tsai F. Flow characteristics in models of arterial stenosis. I. Steady flow. *J Biomechanics* 1973; 6: 395-410.
- Young D. Fluid mechanics of arterial stenoses. *J Biomech Eng* 1979; 101-175.
- Loree H, Kamm R, Atkinson C, Lee R. Turbulent pressure fluctuations on surface of model vascular stenoses. *Am J Physiol* 1991; 261: H644-H650.
- Fry D. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocities gradients. *Circ Res* 1968; XXIII: 165-197.
- Gertz D, Roberts W. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1368-1372.
- El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich T, Hill J, Conti R, Pepine C y col. Constrictor and dilator responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary arteries in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89 (1): 45-51.
- Lee R, Kamm R. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1289-1295.
- Del Río M, Romero JC. *En: Función cardiovascular. Argentina Propulsora literaria*, 1987; 70-74.
- Kane JW, Stertheim M. *En: Física. Propiedades elásticas de los materiales. Reverte*, 1986; 158-175.
- Barra JG, Armentano RL, Cabrera Fisher EI, Pichel RH, Simon A. Assessment of smooth muscle contribution to descending thoracic aortic elastic mechanics in conscious dogs. *Circ Res* 1993; 73: 1040-1050.
- Armentano RL, Barra JG, Levenson J, Simon A, Pichel RH. Arterial wall mechanics in conscious dogs, assessment of viscous, inertial and elastic moduli to characterize aortic wall behaviour. *Circ Res* 1995; 76: 468-478.
- Thubrikar M, Roskelley S, Eppink R. Study of stress concentration in the walls of the bovine coronary arterial branch. *J Biomechanics* 1990; 23: 15-26.
- Loree H, Kamm R, Stringfellow R, Lee R. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71: 850-858.
- Lee R, Grodzinsky A, Frank E, Kamm R, Schoen F. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1991; 83: 1764-1770.
- Cheng C, Loree H, Kamm R, Fishbein M, Lee R. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. *Circulation* 1993; 87: 1179-1187.
- Lee R, Richardson G, Loree H, Grodzinsky A, Gharib S, Pandian N. Prediction of mechanical properties of human atherosclerotic tissue by high-frequency intravascular ultrasound imaging. *Arteriosclerosis* 1992; 12: 1-5.
- Califf R, Fortin D, Frid D, Harlan III W, Ohman M, Stack R y col. Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 2-13.
- Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Ohishi H y col. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 616-623.
- Serruys P, Luijten H, Beatt K. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time related phenomenon. *Circulation* 1988; 77: 361-372.
- Forrester J, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 758-769.
- Ip J, Fuster V, Israel D, Badimon L, Badimon J, Chesebro J. The role of platelets, thrombin and hyperplasia in resteno-

- sis after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 77-88.
37. Schwartz R, Holmes D, Topol E. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1284-1293.
 38. Libby P, Schwartz D, Brogi E, Tanaka H, Clinton S. A cascade model for restenosis. A special case of atherosclerosis progression. *Circulation* 1992; 86 (Suppl III): 47-52.
 39. Casscells W. Growth factor therapies for vascular injury and ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2699-2702.
 40. Kuntz R, Safian R, Levine M, Reis G, Diver D, Baim D. Novel approach to the analysis of restenosis after the use of three new coronary devices. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1493-1499.
 41. Kuntz R, Safian R, Carroza J, Fischman R, Mansour M, Baim D. The importance of acute luminal diameter in determining restenosis after coronary atherectomy or stenting. *Circulation* 1992; 86: 1827-1835.
 42. Kuntz R, Gibson M, Nobuyoshi M, Baim D. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 15-25.
 43. Topol E, Leya F, Pinkerton L, Whitlow P, Califf R, for the Caveat Study Group. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 221-227.
 44. Savage M, Fischman D, Schatz R, Teirstein P, Leon M, Goldberg S y col. Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon-expandable stent in the native coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1207-1212.
 45. Rodríguez A, Santaera O, Larribau M, Sosa M, Palacios I. Early decreases in minimal luminal diameter predicts late restenosis after successful coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1391-1395.
 46. Rodríguez A, Santaera O, Larribau M, Fernández M, Sarmiento R, Palacios I y col. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995; 91: 1397-1402.
 47. Mc Pherson D, Sirna S, Hiratzka L, Thorpe L, Armstrong M, Kerber R y col. Coronary arterial remodeling studied by high-frequency epicardial echocardiography: an early compensatory mechanism in patients with obstructive coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 79-86.
 48. Losordo D, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner J. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2570-2577.
 49. Mintz G, Kovach J, Pichard A, Kent K, Satler L y col. Geometric remodeling is the predominant mechanism of clinical restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 138A (Resumen).
 50. Mintz G, Mattar F, Kent K, Pichard A, Satler L, Leon B y col. Chronic compensatory arterial dilatation following coronary angioplasty: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 139A (Resumen).
 51. Kakuta T, Currier JW, Haudenschild C, Ryan T, Faxon D. Differences in compensatory vessel enlargement, not intimal formation, account for restenosis after angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit model. *Circulation* 1994; 89: 2809-2815.
 52. Post M, Borst C, Kuntz R. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 2816-2821.
 53. Gibbons G, Dzau V. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431-1438.
 54. Langille BL, Bendick M, Keeley F. Adaptations of carotid arteries of young and mature rabbits to reduced carotid blood flow. *Am J Physiol* 1989; 256: 931-939.
 55. Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem. *Circulation* 1994; 89: 2888-2891.
 56. Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol* 1980; 239: H14-H21.
 57. Kohler T, Jauuuen A. Flow affects development of intimal hyperplasia after arterial injury in rats. *Arterioscler* 1992; 12: 963-971.
 58. Kraiss L, Kirkman T, Kohler T, Zierler B, Clowes A. Shear stress regulates smooth muscle proliferation and neointimal thickening in porous polytetrafluoroethylene grafts. *Arterioscler* 1991; 11: 1844-1852.
 59. Liu MW, Roubin G, King III SB. Restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1989; 79: 1374-1387.
 60. Safian R, Schreiber T, Baim D. Specific indications for directional coronary atherectomy: origin left anterior descending coronary artery and bifurcation lesions. *Am J Cardiol* 1993; 72: 35-41.
 61. Simons M, Leclerc G, Safian R, Isner J, Weir L, Baim D. Relation between activated smooth-muscle cells in coronary artery lesions and restenosis after atherectomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 608-613.
 62. Goldberg S, Colombo A, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Tobis J. Benefit of intracoronary ultrasound in the development of Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 996-1003.