

Utilidad de los predictores de reestenosis angiográfica en la predicción de reestenosis clínica de *stents* intracoronarios

Domingo A. Pascual Figal, Mariano Valdés Chavarri, Francisco Picó Aracil, Eduardo Pinar Bermúdez, Luis Iñigo García, Ramón López Palop y Juan A. Ruipérez Abizanda

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Introducción. Distintas variables han sido identificadas como predictoras de reestenosis angiográfica intra-*stent*, pero poco se conoce sobre predictores de reestenosis clínica, un aspecto más funcional de la reestenosis coronaria.

Objetivo. Conocer de forma práctica si los predictores descritos de reestenosis angiográfica predicen y en qué grado la reestenosis clínica.

Pacientes y métodos. Doscientos dieciséis pacientes consecutivos (271 *stents* en 256 lesiones) con éxito del procedimiento al alta hospitalaria fueron seguidos durante $17,6 \pm 10$ meses mediante revisiones periódicas. Reestenosis clínica del *stent* se definió como la presencia de síntomas o signos de isquemia junto a una reestenosis angiográfica $\geq 50\%$.

Resultados. Treinta y tres lesiones (13%), revascularizadas con 34 *stents*, presentaron reestenosis clínica: 29 casos asociados a angina inestable, tres a infarto agudo de miocardio y uno a la muerte del paciente. El análisis multivariado identificó como predictores independientes el diámetro del vaso menor de 3 mm ($p < 0,001$; OR 4,5), las lesiones reestenóticas ($p = 0,01$; OR 2,9) y la estenosis residual visible ($> 0\%$) tras el implante ($p = 0,02$; OR 2,5). Estas tres variables explicaron el 73% de reestenosis clínica y en presencia de alguna de ellas la reestenosis fue del 22%, frente al 4% en su ausencia. El implante en la arteria descendente anterior, de localización ostial, en pacientes diabéticos y el número o longitud total de *stents* por lesión, no demostraron una asociación independiente significativa como predictores de reestenosis clínica.

Conclusión. La mayoría de reestenosis clínica tras el implante de *stents* intracoronarios puede ser predicha por el carácter reestenótico de la lesión, el diámetro del vaso < 3 mm y la persistencia de estenosis residual visible, al final del procedimiento

Palabras clave: Stent. Reestenosis. Factores de riesgo. Isquemia.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1183-1188)

Usefulness of Predictors of Angiographic Restenosis to Predict Clinical Restenosis after Coronary Stent Placement

Introduction. After coronary stenting, several predictors of angiographic in-stent restenosis have been identified in different studies, however, little is known about predictors of clinical restenosis, a more functional aspect of coronary restenosis.

Objective. To assess whether risk factors for angiographic restenosis previously described, are able to predict clinical restenosis and at what rate in current practice.

Patients and methods. 216 consecutive patients (271 stents in 256 lesions) with procedural success were followed-up for 17.6 ± 10 months during periodic visits. Clinical restenosis was defined as the presence of symptoms or signs of myocardial ischemia, associated with $\geq 50\%$ diameter stenosis on the angiogram.

Results. Clinical restenosis occurred in 33 lesions (13%), which were revascularized with 34 stents associated with unstable angina in 29, acute myocardial infarction in three and death in one case. Multivariate analysis identified as independent predictors of clinical restenosis, a vessel diameter less than 3 mm ($p < 0.001$, OR 4.5), a restenotic lesion ($p = 0.01$, OR 2.9) and the presence of residual stenosis by visual estimate ($> 0\%$) after implantation ($p = 0.02$, OR 2.5). These three risk factors explained most clinical restenosis (73%), with rates of 22% when at least one was present and 4% in absence of all these. The presence of diabetes mellitus, the location in the anterior descending coronary artery or at coronary ostium, and the number or total length of stents per lesion did not achieve an independent, significant association as predictors of clinical restenosis.

Conclusion. Most clinical restenosis after coronary stenting can be predicted by the restenotic character of the revascularized lesion, the diameter of the vessel being less than 3 mm and the presence of residual stenosis by visual estimate at the end of procedure.

Key words: Stent. Restenosis. Risk factors. Ischemia.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1183-1188)

Correspondencia: Dr. M. Valdés Chavarri.
Portillo de San Antonio, 8, 5.º D. 3005 Murcia.

Recibido el 3 de septiembre de 1999.
Aceptado para su publicación el 9 de diciembre de 1999.

INTRODUCCIÓN

El implante de *stents* intracoronarios ha permitido reducir las tasas de reestenosis respecto a la angioplastia

ABREVIATURAS

atm: atmósferas de presión.
 mg: miligramos.
 U: unidades.

con balón, aun cuando persisten tasas de reestenosis angiográfica intra-stent entre el 20 y el 30%. Una de las estrategias encaminadas a la mejora de estas tasas ha sido la identificación de predictores de reestenosis. Aunque han sido múltiples las variables asociadas con mayores tasas de reestenosis angiográfica, sólo algunas han sido identificadas de forma más constante en los distintos estudios publicados. Entre éstas estarían la diabetes mellitus, el menor diámetro de referencia del vaso, el carácter reestenótico de la lesión, la localización ostial, el número y longitud total de stents implantados por lesión, el implante en la arteria descendente anterior y la presencia de una mayor estenosis residual¹⁻⁶. Estudios con ultrasonidos intracoronarios han identificado una elevada relación entre el área de la placa y el área total del vaso antes del procedimiento y una menor dimensión de la luz alcanzada tras el procedimiento como los principales predictores de reestenosis^{5,6}.

Aunque la definición angiográfica de reestenosis coronaria evalúa su aspecto anatómico y más objetivo, la definición clínica considera su aspecto funcional y el impacto de la misma en términos de síntomas y signos de isquemia, los cuales representan el primer objetivo de tratamiento. La reestenosis clínica presenta tasas inferiores a la angiográfica; de hecho, aproximadamente sólo entre la mitad y dos tercios de los pacientes con reestenosis angiográfica se someten a nuevos procedimientos de revascularización por la presencia de síntomas^{7,8}. La reestenosis angiográfica intra-stent puede conducir a revascularizaciones innecesarias⁹, máxime si tenemos en cuenta los estudios que demuestran un aumento en el diámetro luminal mínimo intra-stent a partir de los 6-12 meses tras el implante^{10,11}. Sin embargo, frente a los numerosos estudios que han evaluado predictores de reestenosis angiográfica, pocos lo han hecho respecto a la reestenosis clínica^{3,12}.

El objetivo de este trabajo ha sido, partiendo de los predictores descritos de reestenosis angiográfica, conocer cuáles de estas variables predicen mejor la reestenosis clínica del stent, de forma que su conocimiento pueda tener una aplicación a la práctica clínica e intervencionista habitual.

PACIENTES Y MÉTODOS**Población de estudio**

Desde mayo de 1995 a mayo de 1997, un total de 300 stents consecutivos fueron implantados en 278 lesiones

de 234 pacientes. Todas las características demográficas, clínicas, angiográficas y del procedimiento fueron recogidas en el momento del implante del stent. Fueron susceptibles de un seguimiento a largo plazo aquellos pacientes con éxito del implante, tanto angiográfico (adecuada expansión angiográfica del stent en la lesión diana con estenosis residual menor del 30% valorada de forma visual) como clínico (ausencia de episodios mayores intrahospitalarios: muerte, infarto de miocardio o necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización). En 218 pacientes (93%) se consideró realizar seguimiento a largo plazo. Dos pacientes (0,8%) fueron perdidos en el seguimiento, con lo que un total de 216 pacientes, con 271 stents implantados en 256 lesiones, fueron seguidos durante una media de $17,6 \pm 10$ meses.

Procedimiento de implante de stents

Se siguieron un total de 271 stents implantados (27,7% Palmaz-Schatz, Johnson & Johnson; 23,6% NIR, SciMed; 21,7% Multilink, ACS; 13,1% Wiktor, Medtronic; 10,5% Gianturco-Roubin, Cook; 2,2% Bestent, Medtronic; 1,1% Wall-stent, Schneider). El procedimiento de implante fue guiado por el análisis visual de los angiogramas. La indicación del implante fue electiva en el 67%, por resultado subóptimo tras una angioplastia con balón en el 20% y por amenaza u oclusión aguda en el 13%. Previo a la expansión del stent se realizó una dilatación convencional con balón de la lesión y, tras la liberación del stent, la expansión completa de éste se alcanzó con el inflado del balón a altas presiones ($15,58 \pm 2,25$ atm). Tras la inserción del introductor femoral se administró un bolo de 10.000 U de heparina, con posteriores bolos de 5.000 U para mantener un tiempo activado de coagulación por encima de 300 s. Tras finalizar el procedimiento, no se administró más heparina y el introductor fue retirado a las 6-8 h. Todos los pacientes recibieron tratamiento antiagregante plaquetario con aspirina (200 mg cada día) y ticlopidina (250 mg cada 12 h). La aspirina fue iniciada al menos 24 h antes del procedimiento y se continuó indefinidamente. La ticlopidina se administró inmediatamente tras finalizar el procedimiento y se mantuvo durante 4 semanas.

Episodios y seguimiento clínico

Tras el procedimiento de implante, los pacientes fueron contactados mediante visitas periódicas a la consulta hospitalaria, que constaron de entrevista, exploración física y electrocardiograma. Así mismo, a todos los pacientes se les realizó una entrevista telefónica en la fecha final de seguimiento. Ante la sospecha de reestenosis por la presencia de síntomas o signos sugestivos, se realizó una coronariografía diagnóstica. La reestenosis clínica del stent fue definida como la presencia de síntomas o signos indicativos de isque-

TABLA 1. Características basales

Edad (años)	61,3 ± 10,2
Diabetes mellitus	74 (34,3)
Hipertensión arterial	112 (51,9)
Hipercolesterolemia	152 (70,4)
Tabaquismo	100 (46,3)
Cirugía coronaria antigua	10 (4,6)
Enfermedad 2 o 3 vasos	128 (59,3)
Angina inestable	103 (47,7)
Descendente anterior	127 (49,6)
Localización ostial	12 (4,7)
Diámetro < 3 mm	72 (28,1)
Oclusión total	29 (11,3)
Longitud >15 mm	45 (17,6)
Reestenóticas	23 (9,0)
B2 o C (AHA-ACC)	181 (74,6)

Los valores se expresan como número con el porcentaje entre paréntesis.

nia, junto a una estenosis angiográfica mayor del 50% en el segmento coronario con el *stent* implantado.

Factores de riesgo para reestenosis

Seleccionamos posibles factores de riesgo para reestenosis según la experiencia previa en predictores de reestenosis angiográfica intra-*stent*, los cuales fueron evaluados en forma de variables aplicables a la práctica habitual. Las variables incluidas en el análisis fueron la presencia de diabetes mellitus, el carácter reestenótico de la lesión tras una angioplastia previa, un diámetro de referencia del vaso menor de 3 mm medido en el máximo diámetro, la localización ostial de la lesión, el implante en la arteria descendente anterior, el número y la longitud total de *stents* implantados en la lesión y la existencia de estenosis residual angiográfica estimada de forma visual al final del procedimiento de implante del *stent*.

Análisis estadístico

Se estudió la asociación entre los posibles factores de riesgo y la reestenosis clínica del *stent* durante el

seguimiento sobre la base de un análisis por lesión. En el análisis univariado, para variables categóricas se utilizó el método de Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico, y para variables continuas el test de la t de Student. La identificación de asociaciones independientes se realizó mediante el análisis multivariado de Cox, incluyéndose en el modelo todas las variables con el fin de evitar la exclusión de posibles confusores. Se aceptó como significación estadística todos los valores de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (versión 7.5, bSPSS Inc.).

RESULTADOS

En la tabla 1 se exponen las características basales de la población estudiada. Tras el alta hospitalaria, un total de 33 lesiones (12,9%), revascularizadas con 34 *stents* (12,5%), presentaron reestenosis clínica. En 3 casos (9%), la reestenosis se asoció a infarto agudo de miocardio no fatal y en un solo caso (3%) se asoció a la muerte del paciente en la espera de un nuevo procedimiento de revascularización. En el resto de casos (88%), la reestenosis se asoció a angina inestable en sus distintas formas de presentación.

En la tabla 2 se expone el resultado del análisis estadístico de posibles predictores de reestenosis clínica en nuestra población. En el análisis univariado, el implante en la arteria descendente anterior, en vasos de diámetro menor de 3 mm, en lesiones reestenóticas y en el ostium coronario se asoció de forma significativa a mayores tasas de reestenosis clínica. El análisis multivariado identificó como predictores independientes de reestenosis clínica el carácter reestenótico de la lesión, la localización en un vaso menor de 3 mm y la existencia de estenosis residual visible tras el implante. La arteria descendente anterior no alcanzó una significación independiente debido a que la mayoría de los implantes en vasos de diámetro menor de 3 mm ocurrieron en esta arteria (el 75% frente al 15%). La localización ostial perdió la significación en el análisis multivariado debido a una mayor incidencia de estenosis residual en esta localización respecto al resto de

TABLA 2. Factores de riesgo para reestenosis clínica

	Reestenosis		Univariado p	Multivariado p	OR (IC del 95%)
	No (n = 223)	Sí (n = 33)			
Reestenosis previa	15 (7%)	8 (24%)	0,0001	0,016	2,4 (1,5-3,6)
Diámetro del vaso < 3 mm	53 (24%)	19 (58%)	0,001	0,0001	4,2 (1,8-6,3)
Estenosis residual	39 (17%)	10 (30%)	0,07	0,014	2,3 (1,4-3,8)
Localización ostial	7 (3%)	5 (15%)	0,0007	0,06	-
Descendente anterior	104 (47%)	23 (70%)	0,03	0,25	-
Longitud del <i>stent</i>	18,9 ± 9,0	19,5 ± 8,9	0,55	0,09	-
Número de <i>stents</i>	1,06 ± 0,24	1,06 ± 0,28	0,96	0,72	-
Diabetes mellitus	75 (34%)	15 (46%)	0,13	0,16	-

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

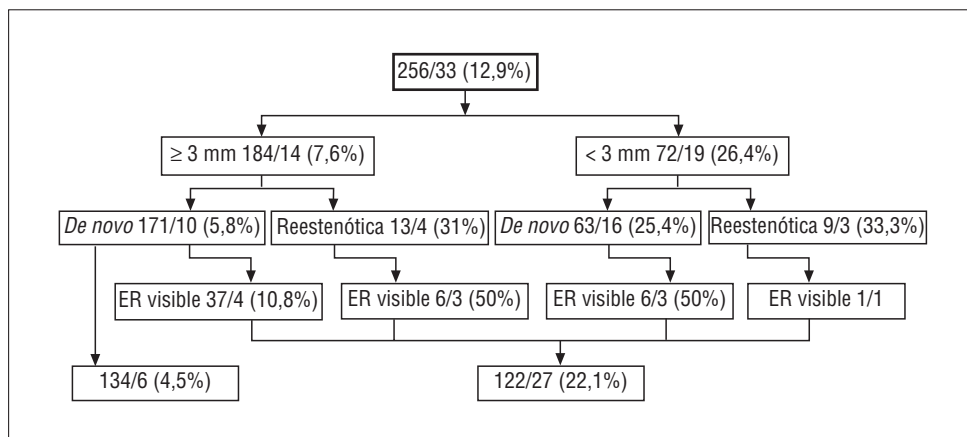


Fig. 1. En cada grupo de lesiones se expresan: lesiones totales/lesiones con reestenosis clínica (porcentaje de reestenosis en el grupo).

segmentos coronarios (el 33 frente al 18%), pero mantuvo una significación marginal como predictor independiente. La diabetes mellitus no se asoció a mayores tasas de reestenosis clínica en ninguno de los análisis, al igual que el número de *stents* por lesión. La longitud total de *stent* recubriendo la lesión tampoco fue un predictor significativo, si bien en el análisis multivariado se hizo patente una tendencia no significativa a mayores tasas.

En la figura 1 se observan los casos y la reestenosis clínica atendiendo a la presencia de las tres variables identificadas como predictores independientes. Estas tres variables explicaron 27 de los 33 casos de reestenosis, un 72%. El implante en vasos menores de 3 mm conllevó una incidencia de reestenosis clínica del 26%, que fue del 33% cuando se trataba de una lesión reestenótica. La existencia de estenosis residual tras el implante del *stent* supuso un aumento de la incidencia hasta el 50% cuando se sumó a alguna de las variables anteriores y del 11% en ausencia de dichas características. La incidencia total en presencia de una o más de estas tres variables fue del 22%, frente al 4% en ausencia de todas ellas.

Las 33 lesiones con reestenosis clínica se correspondieron con 28 pacientes (13%), es decir, 5 pacientes presentaron reestenosis de dos lesiones distintas. De los 40 pacientes en que se implantaron *stents* en dos o más lesiones distintas, ocho presentaron reestenosis de alguna lesión, de los cuales en cinco (60%) la reestenosis ocurrió en dos lesiones distintas. Es decir, en pacientes con dos o más lesiones revascularizadas con *stents*, la reestenosis de una de las lesiones se asoció a un riesgo del 60% para la aparición de otra reestenosis a distancia.

DISCUSIÓN

En nuestra población de *stents* intracoronarios, tres cuartas partes de la reestenosis clínica ocurrida pudo ser predicha por la presencia de tres variables: el carácter reestenótico de la lesión, el implante en vasos

menores de 3 mm y la presencia de estenosis residual visible al final del procedimiento. En ausencia de estas variables, la incidencia de reestenosis fue del 4%, frente al 22% en presencia de alguna de ellas. Otras variables identificadas como predictores de reestenosis angiográfica en trabajos previos, como la longitud del segmento con *stent*, la diabetes mellitus, la localización en la descendente anterior o en el del ostium coronario, no alcanzaron significación independiente como predictores de reestenosis clínica del *stent*.

Kastrati et al³ estudiaron predictores de revascularización de la lesión diana guiada por síntomas en 1.349 pacientes, identificando la diabetes mellitus, el implante de múltiples *stents* y un menor diámetro mínimo luminal. Previamente, Klugherz et al¹² publicaron un seguimiento de 3 años en 65 pacientes con *stents* Palmaz-Schatz, identificando la presencia de una elevada clase de angina, un pequeño diámetro del balón usado en la expansión y un mayor número de *stents* implantados como predictores de episodios clínicos en el seguimiento.

En nuestro estudio, el tamaño del vaso definido por un diámetro de referencia menor de 3 mm fue un predictor independiente de reestenosis clínica a largo plazo. Otros trabajos han establecido una relación inversa entre el diámetro de referencia del vaso y la reestenosis angiográfica^{1,5,13}. Dado que la elección del tamaño del balón usado en la expansión del *stent* depende del tamaño del vaso, Klugherz et al, identificando el tamaño del balón como predictor de reestenosis clínica, también estarían expresando la idea de que un menor diámetro de referencia del vaso se asocia a una mayor incidencia de episodios clínicos.

Así mismo, la estenosis residual alcanzó significación independiente como variable dicotómica, definida por la presencia de estenosis residual (> 0%) visual, al final del procedimiento. Esta misma variable había sido identificada por Ellis et al² como predictora de reestenosis angiográfica en 206 pacientes consecutivos con *stents* de Palmaz-Schatz. El diámetro mínimo luminal es una variable relacionada con la estenosis resi-

dual final, que también ha sido identificada como predictora de reestenosis angiográfica^{3,5}. Sin embargo, de los hallazgos de Serruys et al¹⁴ en un metaanálisis se concluye que el tamaño del vaso y la estenosis residual aportan más información como predictores de reestenosis que el diámetro mínimo luminal. De hecho, la inclusión de esta última variable en estudios como el de Kastrati et al pudo hacer perder su significación independiente al diámetro de referencia del vaso, por cuanto estaría agrupando la influencia del tamaño del vaso y la estenosis residual. Por otro lado, atendiendo a los resultados de nuestro estudio, la definición más correcta de implante óptimo de un *stent* sería aquel resultado sin estenosis residual visible ($\leq 0\%$), frente a otras definiciones que sitúan el umbral en el 20-30%.

En concordancia con nuestros resultados, Mittal et al² identificaron el carácter reestenótico de la lesión como predictor independiente de reestenosis clínica y angiográfica, tras ajustar por otras variables predictoras. Otros autores también han encontrado una asociación independiente con mayores tasas de revascularización de la lesión diana¹⁵ y reestenosis angiográfica^{1,3,16}. Por el contrario, algunos autores^{4,17} han comunicado reestenosis similares para lesiones *de novo* y reestenóticas. Ante estos resultados discordantes, nuestro estudio encuentra un valor independiente para el implante de *stents* en lesiones reestenóticas.

El beneficio del uso de *stents* respecto a la angioplastia con balón resulta más evidente en la arteria descendente anterior, pero también se han publicado tasas más elevadas de reestenosis angiográfica en esta arteria que en el resto de coronarias^{3,18}. En nuestro estudio, el análisis univariado halló una mayor incidencia de reestenosis clínica en esta arteria coronaria que en el resto, pero que fue debida a una mayor prevalencia de diámetros menores de 3 mm en esta arteria que en otras. Este hecho nos lleva a sugerir que el valor atribuido en otros trabajos pudiera ser ocasionado por la interconurrencia de otras variables con un verdadero valor predictivo. La diabetes mellitus también ha sido identificada como predictora de reestenosis angiográfica por distintos autores^{4,19}, asociándola a un mayor grado de hiperplasia intimal en respuesta a la agresión del *stent*; sin embargo, en nuestro trabajo no alcanzó significación como predictora de reestenosis clínica. La localización ostial ha sido una variable poco estudiada con anterioridad; en nuestro trabajo no alcanzó una significación independiente debido en parte a la mayor dificultad para obtener la menor estenosis residual posible en esta localización, pero sí manifestó una tendencia hacia mayores tasas de reestenosis clínica.

Distintos estudios han identificado el implante de múltiples *stents* como un predictor significativo de reestenosis angiográfica^{1,3} e incluso episodios clínicos¹², mientras que otros trabajos han preconizado que la longitud total de *stents* implantados aporta más infor-

mación y es un predictor superior tras comparar ambas variables⁵. Sin embargo, la importancia de estas dos variables pudiera ser secundaria al uso de anticoagulación oral en dichos trabajos, ya que estudios más recientes, con ticlopidina y aspirina y dilatación a altas presiones, no han demostrado estos peores resultados. Así, Kornowski et al²⁰ no encuentran diferencias ni a corto ni a largo plazo entre la implantación de tres o más *stents* respecto a la de uno o dos *stents*, y Ponde et al²¹ encuentran similares resultados tras el implante de dos o más *stents*, que los publicados para un único *stent*. En nuestro trabajo, el número de *stents* no alcanzó ningún grado de significación, mientras que la longitud total del *stent* recubriendo la lesión se asoció a una tendencia no significativa hacia más reestenosis, tras el ajuste del análisis multivariado.

El análisis realizado en nuestro trabajo y el resto de los citados fue realizado sobre la base de una independencia entre las distintas lesiones, es decir, "por lesión". Sin embargo, Kastrati et al²² investigaron la posibilidad de una dependencia en el riesgo de reestenosis entre las distintas lesiones intervenidas en un mismo paciente, de forma que en pacientes con intervención por multilesión, el riesgo de reestenosis de una lesión es 2,5 veces superior cuando alguna otra de las intervenidas desarrolló reestenosis, e independientemente de la presencia de otros factores de riesgo de reestenosis. Nuestro trabajo parece apoyar esta idea, al encontrar que, de los 8 pacientes con *stents* multilesión y reestenosis clínica de una de las lesiones, más de la mitad presentaron reestenosis de otra lesión distinta durante la evolución posterior, si bien este hallazgo no tuvo carácter independiente al no ser corregido por el resto de variables predictoras de reestenosis.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el diámetro del vaso menor de 3 mm, las lesiones reestenóticas y la estenosis residual visible tras el implante del *stent* permiten predecir la mayoría de reestenosis clínica tras el implante de *stents* en una población no seleccionada. Desde un punto de vista práctico, los pacientes con una o más de estas características deben ser seguidos más estrechamente y, dado que se trata de la única variable modificable, la optimización del implante de *stents* debe conllevar la ausencia de estenosis residual visible al final del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 a multicenter experience. *Circulation* 1992; 86: 1836-1844.

2. Mittal S, Weiss DL, Hirshfeld JW Jr, Kolansky DM, Herrmann HC. Comparison of outcome after stenting for de novo versus restenotic narrowings in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 1997; 80: 711-715.
3. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-1436.
4. Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, McFadden EP et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1291-1298.
5. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, Reimers B, Di Mario C, Wong ND et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1630-1635.
6. Hoffmann RH, Mintz GS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 43-49.
7. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, for the Benestent study group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
8. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
9. Serruys PW, Sousa E, Belardi J, Nobuyoshi M, Probst P, Gulba DC et al. BENESTENT-II trial: subgroup analysis of patients assigned either to angiographic and clinical follow-up or clinical follow-up alone. *Circulation* 1997; 96 (Supl 1): 653.
10. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 561-566.
11. Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M et al. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angiographic follow-up. *Circulation* 1998; 97: 2003-2006.
12. Klugherz BD, DeAngelo DL, Kim BK, Herrmann HC, Hirshfeld JW, Kolansky DM. Three-year clinical follow-up after Palmaz-Schatz Stenting. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1185-1191.
13. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98: 1875-1880.
14. Serruys PW, Kootstra J, Melkert R, de Jaegere P, van den Brand M, Morek M. Periprocedural quantitative coronary angiography following Palmaz-Schatz stent implantation predicts restenosis rate at 6 months: result of a meta-analysis of Benestent-I, Benestent-II and Music [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Supl A): 64.
15. Mehran R, Abizaid AS, Hoffmann RH, Bucher TA, Proctor B, Conway TY et al. Clinical and angiographic predictors of target lesion revascularization after stent placement in native coronary lesions. *Circulation* 1997; 96 (Supl 1): 2637.
16. Moscucci M, Piana RN, Kuntz RE, Kugelmas AD, Carrozza JP, Senerchia C et al. Effect of prior coronary restenosis on the risk of subsequent restenosis after stent placement or directional atherectomy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1147-1153.
17. Kuntz RE, Ho KK, Senerchia C, Chauhan M, Zhang Y, FitzPatrick M et al. Prior restenosis does not increase the risk of restenosis following coronary stenting: an analysis from the Stent Anticoagulation Regimen Study (STARS) Trial. *Circulation* 1997; 96 (Supl 1): 594.
18. Marcos-Alberca P, Iñiguez A, Navarro F, Serrano JM, Ibagollín R, García R et al. The clinical and angiographic evolution of dilated lesions in the proximal segment of the anterior descending coronary artery: stent versus balloon. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 181-188.
19. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J et al. Diabetes Mellitus and the Clinical and Angiographic Outcome after Coronary Stent Placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-1873.
20. Kornowski R, Mehran R, Hong MK, Satler LF, Pichard AD, Kent KM et al. Procedural results and late clinical outcomes after placement of three or more stents in single coronary lesions. *Circulation* 1998; 97: 1355-1361.
21. Ponde CK, Watson PS, Aroney CN, Dooris M, Garrahy PJ, Cameron J et al. Multiple stent implantation in single coronary arteries: acute results and six-month angiographic follow-up. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42: 158-165.
22. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Wilhelm M, Dirschinger J et al. Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in multiple lesions. *Circulation* 1998; 97: 2396-2401.