



Evaluación angiográfica de la reestenosis *intra*stent en pacientes tratados con endoprótesis bioabsorbible, *stent* y balón medicados

Resumen

ANTECEDENTES: la reestenosis del *stent* coronario es una hiperplasia neointimal que vuelve a obstruir el sitio tratado previamente. Su incidencia actual es de alrededor de 10% en pacientes tratados con *stents* medicados. El tratamiento es una reintervención con angioplastia con balón e implante de un segundo *stent* para restablecer el flujo sanguíneo adecuado.

OBJETIVO: determinar si existe diferencia en relación con las distintas estrategias de tratamiento de la reestenosis *intra*stent, como: endoprótesis bioabsorbible, *stent* liberador de fármaco y balón medicado, valoradas por angiografía a los 12 meses de haber sido tratada una estenosis *intra*stent.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio observacional, ambispectivo, transversal y comparativo consistente en la evaluación de pacientes con cuadro compatible con angina en los siguientes 12 meses al tratamiento por estenosis *intra*stent. Revisión de las angiografías de los pacientes que ingresaron a la sala de hemodinámica del Hospital Central Militar para evaluación de reestenosis *intra*stent por antecedente de angioplastia con balón o intervención coronaria previa, con implante de *stent* liberador de fármaco o bioabsorbible y que hayan tenido un cuadro de angina.

RESULTADOS: se observaron tres grupos con tratamiento de estenosis *intra*stent, el primer grupo fue tratado con *stent* bioabsorbible, el segundo con *stent* liberador de fármaco y otro tratado con balón medicado. En las angiografías de control de pacientes con angina se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento aplicado para la estenosis *intra*stent (15.7, 65.1, 70% respectivamente, $p < 0.001$). Se documentó mayor tasa de éxito en la prótesis bioabsorbible *versus* las otras dos terapias pero no se demostraron diferencias en el tratamiento de la estenosis *intra*stent con el *stent* liberador de fármaco *vs* balón medicado (65.1%, 70%; $p < 0.75$).

PALABRAS CLAVE: reestenosis, *stent* bioabsorbible, *stent* medicado, balón medicado.

Gutiérrez-Leonar H,¹ Aguilar-Oliva R,² Galván-Vargas CG,³ Valenzuela-Hernández JC,⁴ Martín Hernández P,⁵ Hernández-Casas AS,⁶ Meneses Bonilla A⁷

¹ Cor. M.C., cardiólogo intervencionista, jefe de Área de Medicina, Hospital Central Militar, Ciudad de México.

² Becario extranjero de la República de Guatemala, M.M. y C., residente de Cardiología intervencionista, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México.

³ M.M.C., cardiólogo clínico, residente de Cardiología intervencionista, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México.

⁴ M.C., cardiólogo clínico, residente de Cardiología intervencionista, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México.

⁵ Tte. Cor. M.C., cardióloga intervencionista, adscrita al Departamento Cardiología intervencionista, Hospital Central Militar, Ciudad de México.

⁶ M.M.C., cardiólogo intervencionista, adscrito al Departamento Cardiología intervencionista, Hospital Central Militar, Ciudad de México.

⁷ Cor. M.C., retirado, cardiólogo intervencionista.

Recibido: 30 de enero 2017

Aceptado: 1 de febrero 2017

Correspondencia

Cor. M.C. Hugo Gutiérrez Leonard
hugogutierrez_leonard@hotmail.com

Angiographic evaluation of intrastent restenosis in patients treated with bioabsorbable stent, medicated stent and medicated balloon

Abstract

BACKGROUND: Coronary stent restenosis is a neointimal hyperplasia, which leads to the obstruction of the previously treated lesion. Its incidence is around 10%. The treatment is a new intervention with balloon angioplasty and implantation of a new stent to reestablish blood flow.

OBJECTIVE: To determine if there is a difference between the different treatment strategies against intrastent restenosis such as the bioabsorbable endoprosthesis, drug-eluting stent and drug-eluting balloon, evaluated by angiography after 12 months of being treated an intrastent stenosis.

MATERIALS AND METHODS: Observational, ambispective, cross-sectional and comparative study consisting of the evaluation of patients with angina-compatible disease in the following 12 months to the treatment for intrastent stenosis. We reviewed the angiographies of the patients who entered the Cath Lab of the Hospital Central Militar for evaluation of intrastent restenosis due to previous balloon angioplasty or previous coronary intervention with implantation of a drug-eluting or bioabsorbable stent after angina.

RESULTS: Three groups were treated with intrastent stenosis, the first using bioabsorbable stent, the second with drug-eluting stent and another group treated with a medicated balloon; in the control angiographies performed on patients with angina, a statistically significant difference was found in the therapy used for intrastent stenosis (15.7%, 65.1%, 70%, $p < 0.001$), with a higher success rate in bioabsorbable stent group in relation to the other two therapies. However, there was no difference in the treatment of intrastent stenosis with the use of drug-eluting stents vs. medicated balloon (65.1%, 70%, $p < 0.75$).

KEY WORDS: Restenosis, Bioabsorbable Stent, Medicated Stent, Medicated balloon.

ANTECEDENTES

La reestenosis del sitio de la angioplastia es una hiperplasia neointimal que vuelve a obstruir el sitio previamente tratado. El mecanismo que contribuye a la reestenosis involucra a la proli-

feración y migración de células de músculo liso, agregación plaquetaria, formación de trombo, retracción elástica de la pared del vaso y remodelación negativa de la pared. El implante de *stent* tiene como ventaja, en comparación con la angioplastia con balón, el bloqueo de la retrac-



ción elástica y la remodelación negativa, por lo que el mecanismo de la reestenosis *intra*stent es hiperplasia neointimal. La reestenosis *intra*stent puede considerarse significativa cuando, angiográficamente, reduce más de 50% el diámetro del vaso o, clínicamente significativa, cuando el paciente manifiesta síntomas compatibles con isquemia miocárdica. La incidencia de la reestenosis varía, dependiendo de la modalidad terapéutica, cuando se usa solo angioplastia con balón la incidencia reportada en la literatura varía entre el 32 al 42%, con el uso del balón medicado se presenta en un 16 a 32 % y con *stent* medicado es menor al 10%.¹

La reestenosis ha sido tema de discusión en cuanto a su desarrollo y tratamiento. Es necesario clasificarla para poder enfocar las estrategias terapéuticas adecuadas. La clasificación más aceptada es la de Mehran, en la que se toma en cuenta el tamaño de la lesión *intra*stent y su localización, y se clasifica como: Clase I: lesión focal de tamaño menor de 10 mm que se ubica en la unión o en el *gap* de dos *stents*, o en alguno de los extremos dentro del *stent* o una combinación de sitios. Clase II: lesión difusa *intra*stent, mayor de 10 mm limitada al *stent*. Clase III: difusa proliferativa, mayor a 10 mm y abarca el *stent* y más allá de sus bordes. Clase IV: lesiones con oclusión total.²

Los factores asociados con el incremento de la reestenosis se han estudiado en varias ocasiones. Se señala que intervienen factores relacionados con el entorno clínico, como: tipo de síndrome coronario agudo, angina frecuente; las características del paciente, como: diabetes, edad menor de 55 años, sexo masculino, afectación multivaso y factores relacionados con el procedimiento, como: *stents* de diámetro menor a 2.5 mm o mayores de 40 mm de longitud.^{3,4}

Las estrategias para tratar las reestenosis son: angioplastia con balón normal o medicado, implante de *stents* desnudos o medicados; incluso

se ha recurrido a la aterectomía rotacional y a la cirugía de revascularización. Los resultados han sido variados, en un metanálisis del Colegio Americano de Cardiología se reportó mejor resultado con el balón medicado y el *stent* liberador de fármaco que el balón normal, y entre el balón medicado y el *stent* farmacoactivo no hubo diferencias significativas en su resultado en la aparición de nueva reestenosis *intra*stent.^{5,6}

En conclusión, la angioplastia con implante de *stent* es la estrategia que mejor resultado angiográfico y clínico ha demostrado, aunque se enfrenta a un problema importante que es la reestenosis del *stent*, que nuevamente se traduce en isquemia miocárdica. Por esto se han buscado maneras de tratar este problema; en la actualidad, las mejores estrategias de tratamiento son: la nueva intervención con balón medicado o implante de nuevo *stent* fármaco activo. Aun así, el riesgo de nueva reestenosis no se ha logrado desaparecer por lo que es necesario continuar con la búsqueda de nuevas estrategias para combatir este problema.

La última generación de *stents*, hasta la actualidad, son las endoprótesis coronarias bioabsorbibles, que tienen la misma plataforma que los demás: de catéter-balón que libera el *stent*, de material absorbible tipo ácido poliláctico. El que hoy se comercializa tiene un recubrimiento con un medicamento antiproliferativo del tipo everolimus. Estos *stents* pasan por tres etapas en su implantación: la primera fase es la de *revascularización*, que abarca desde el implante hasta el tercer mes. Esta es la etapa en la que debe tener el soporte mecánico suficiente para mantener la luz del vaso y el flujo sanguíneo adecuados. La segunda fase es la *restauración*, con duración variable, se inicia después de tres meses, hay una degradación gradual hacia el material inerte que resulta en elementos que permiten la recuperación vasomotora normal. La tercera fase es la *reabsorción* con la finalidad de conseguir la desaparición completa de la

endoprótesis que deje un vaso absolutamente recuperado y con permeabilidad persistente. Se ha evaluado su seguridad en la intervención coronaria con resultados satisfactorios, en lesiones no complicadas, y solo se han reportado algunos casos en los que se ha aplicado en casos complejos, incluso uno en el que se utilizó para tratar reestenosis intrastent.⁶⁻⁹

Por esto, se aporta la idea de tratar la reestenosis intrastent con esta endoprótesis de última generación, aprovechando sus características de soporte mecánico, menor agresión a la pared del vaso y su desaparición total dejando, en estos casos, solo el material implantado previamente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, ambispectivo, transversal y comparativo consistente en la evaluación de pacientes con cuadro compatible con angina en los 12 meses siguientes al tratamiento por estenosis intrastent con las técnicas de prótesis bioabsorbible, stent liberador de fármaco y balón medicado (Figura 1). Para el tratamiento de la estenosis intrastent, con la implantación de prótesis bioabsorbible, se realizó la preparación de la placa con balón de corte, en la que se hacen incisiones de aproximadamente 50% (evaluado con tomografía de coherencia óptica intracoronaria) para, posteriormente, efectuar una nueva angioplastia con balón no complaciente y, posterior a esto, realizar el intervencionismo coronario con la prótesis bioabsorbible. Figuras 2 y 3

Se realizó coronariografía diagnóstica y se estableció el diagnóstico de reestenosis intrastent al tener angiográficamente 50% de reestenosis. Figura 1

Previo a la intervención coronaria percutánea los pacientes continuaron con tratamiento antiagregante plaquetario con 150 mg de ácido

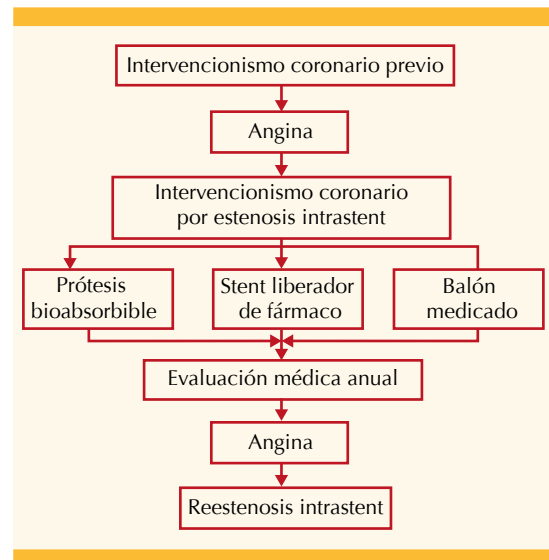


Figura 1. Método de selección de pacientes.

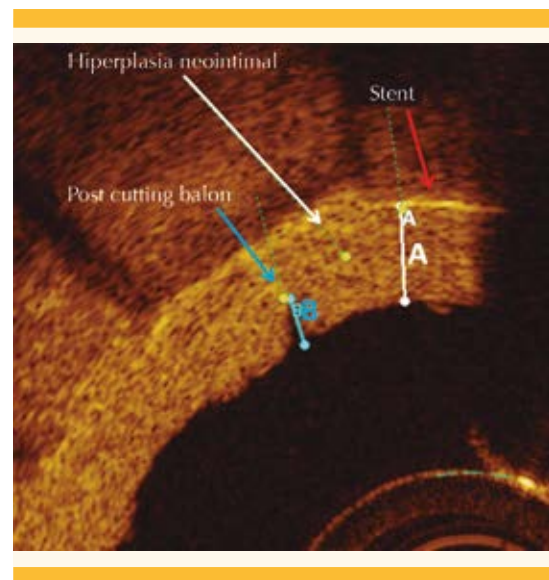


Figura 2. Tomografía de coherencia óptica intracoronaria realizada durante el tratamiento de la estenosis intrastent. Se observa el stent (flecha roja), hiperplasia neointimal (flecha blanca y longitud A de 0.26 mm) e incisión realizada con balón de corte en la placa (flecha azul y longitud B de 0.14 mm).

acetilsalicílico, vía oral, cada 24 horas y 75 mg de clopidogrel, vía oral, cada 24 horas.

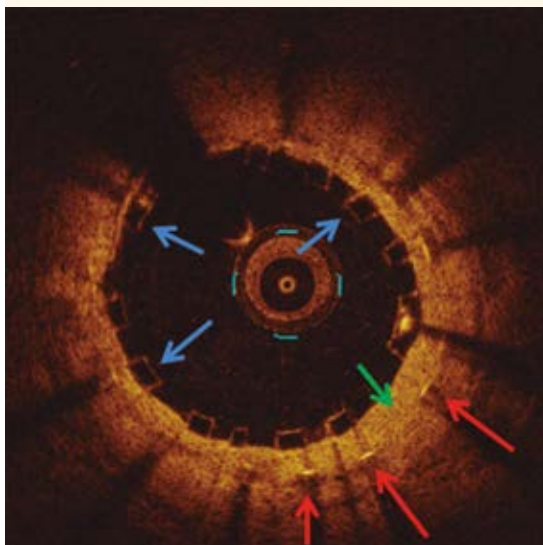


Figura 3. Tomografía de coherencia óptica intracoronaria realizada posterior a la implantación de la prótesis bioabsorbible para el tratamiento de la estenosis intrastent. Se observan el stent previo (flechas rojas), la hiperplasia neointimal (flecha verde) y la prótesis bioabsorbible (flechas azules).

Las observaciones de esta investigación corresponden a muestras independientes de técnicas de tratamiento de la reestenosis intrastent y las mediciones que se tienen son en escala nominal, por lo que la prueba de χ^2 fue el procedimiento de elección para el contraste de hipótesis. Esta prueba estadística se utilizó en el análisis de los grupos.

RESULTADOS

Se evaluaron 72 vasos epicárdicos de 29 pacientes; las características generales de los distintos brazos de la población estudiada se listan en el Cuadro 1. El 68.9% de la población eran hombres que corresponde a 62.5% de las lesiones evaluadas; el grupo tratado con *stent* liberador de fármaco fue el de mayor porcentaje. Cuadro 1

La edad media de la población en general fue de 65.7 años, la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica fueron las comorbilidades de mayor incidencia en los tres brazos del estudio. Con respecto a las arterias coronarias tratadas, la derecha fue la más tratada en los grupos de endoprótesis bioabsorbible y *stent* liberador de fármaco; sin embargo, en el brazo de balón medicado la arteria circunfleja fue la tratada en la mitad de los casos.

En el Cuadro 2 se observan los segmentos de las arterias coronarias tratadas con mayor frecuencia; derecha (n=32), descendente anterior (n=28), circunfleja (n=11) y ramo intermedio (n=1).

Con respecto a los resultados clínicos obtenidos durante el estudio se realizó una comparación de las tres técnicas usadas para la estenosis intrastent. Se evaluó el grado de reestenosis en los 12 meses de tratamiento y se logró establecer que existe una diferencia significativa entre los grados de estenosis según la técnica empleada. Se observó que el grupo de la prótesis bioabsorbible tuvo reestenosis de 15.7%, en el grupo del *stent* liberador de fármaco se observó reestenosis de 65% y en el grupo del balón medicado la reestenosis fue de 70% ($p<0.01$). Figura 4

Al momento de comparar la técnica de implante de prótesis bioabsorbible con las técnicas tradicionales (*stent* y balón medicados) se observó que en el grupo de la prótesis bioabsorbible hubo reestenosis de 15.7% y en el grupo tratado con *stent* y balón medicados hubo reestenosis de 67%. Estadísticamente se logró demostrar que existen mejores resultados con las prótesis bioabsorbibles que con otras técnicas, con un valor de $p<0.01$. Figura 5

En los grupos con *stent* y balón medicados no existió diferencia significativa para reestenosis (65 y 70% respectivamente, $p=0.75$). Figura 6

Cuadro 1. Características generales de la población

	Prótesis bioabsorbible (n=19)	Stent medicado (n=43)	Balón medicado (n=10)
Género			
Femenino	8 (42.1%)	15 (34.8%)	4 (40%)
Masculino	11 (57.9%)	28 (65.2%)	6 (60%)
Edad (años)	65.9	66.9	64.3
Diabetes tipo 2	8 (42.1%)	20 (46.5%)	9 (90%)
Hipertensión arterial	9 (47.3%)	18 (41.8%)	9 (90%)
Tabaquismo	4 (21%)	12 (27.9%)	4 (40%)
Dislipidemia	1 (5.2%)	5 (11.6%)	0
Insuficiencia renal crónica	1 (5.2%)	1 (2.3%)	1 (10%)

Cuadro 2. Arterias coronaria tratadas mediante las distintas técnicas

	Descendente anterior n=28 (%)	Circunfleja n=11 (%)	Coronaria derecha n=32 (%)	Ramo intermedio n=1 (%)
Prótesis bioabsorbible (n=19)	6 (21.4)	1 (9)	11 (34.3)	1 (100)
Stent medicado (n=43)	18 (64.2)	5 (45.4)	20 (62.5)	0
Balón medicado (n=10)	4 (22.2)	5 (45.4)	1 (3.1)	0

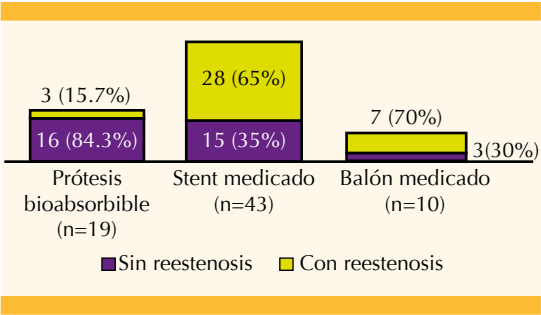


Figura 4. Comparación de la reestenosis intrastent en las tres técnicas empleadas.

Las arterias coronarias tratadas fueron: derecha (n=32), descendente anterior (n=28), circunfleja (n=11) y ramo intermedio (n=1). En el grupo tratado con la prótesis bioabsorbible se observó que la mayoría no tuvo reestenosis y la coronaria derecha fue la arteria tratada con más frecuen-

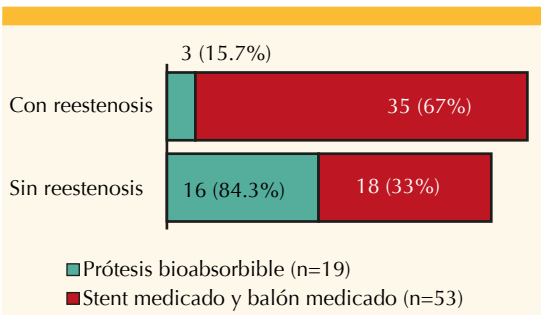


Figura 5. Comparación de reestenosis intrastent entre los grupos prótesis bioabsorbible versus stent medicado más balón medicado.

cia (n=11), seguida de la arteria descendente anterior (n=6). En el grupo del *stent* liberador de fármaco, las arterias tratadas con mayor frecuencia fueron la coronaria derecha (n=20) y la

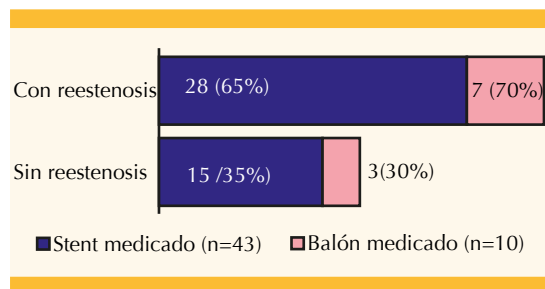


Figura 6. Comparación de reestenosis intrastent entre los grupos stent medicado y balón medicado.

descendente anterior (n=18), mientras que con la técnica de balón medicado la circunfleja fue la arteria más tratada (n=5) y con mayor número de reestenosis. Cuadro 2

DISCUSIÓN

Otros artículos publicados en los que se estudiaron los índices de estenosis *intra*stent según dos estrategias terapéuticas distintas, la de implantación de un *stent* bioabsorbible y la de angioplastia con balón liberador de fármaco, demostraron seguridad y semejanza en sus resultados clínicos a seis meses de seguimiento en pacientes de similares características basales, con tasa baja en ambos grupos. Desde el punto de vista clínico el resultado fue bueno con ambos tratamientos; resultados que no son compatibles con los obtenidos en este estudio, donde en el seguimiento a 12 meses las tasas de reestenosis en pacientes con implante de endoprótesis bioabsorbibles fueron considerablemente menores, teniendo en cuenta que en el grupo de pacientes con *stent* bioabsorbible fue necesario usar más material para la optimización del resultado inmediato, lo que incrementó el costo del procedimiento. El tipo de lesiones de este grupo fue de características más complejas, según la clasificación de Mehran.

En relación con los estudios RIBS que evaluaron las tasas de reestenosis *intra*stent en pacientes

que previamente fueron tratados con *stent* convencional (RIBS V) y *stent* fármaco-activo (RIBS IV) utilizando las técnicas de implante del nuevo *stent* liberador de everolimus *versus* angioplastia con balón medicado, se obtuvieron los mismos resultados al año de reevaluación. Con el RIBS V las tasas de reestenosis fueron similares con ambas técnicas.

Si bien no existen estudios con endoprótesis bioabsorbibles como tratamiento para la reestenosis, pero conociendo sus resultados comparados con *stents* fármaco activos en el tratamiento de lesiones de novo puede resaltarse, en este estudio, que los resultados son muy alentadores porque disminuyeron las tasas de reestenosis, quizá por sus características que hacen que el vaso recupere sus propiedades fisiológicas.

Nuestro estudio tiene relevancia clínica por ser novedoso, con hallazgos que no se analizaron antes en otros centros ni en publicaciones previas y que pudieran servir de pronóstico de una adecuada perfusión posterior a la revascularización.

Las limitaciones del estudio, por ser retrospectivo, son las técnicas de revascularización que no pudieron igualarse. La técnica de *stent* bioabsorbible permite que la reestenosis se prepare de mejor manera, con balones de corte. Es un estudio observacional y ambispectivo en el que para tener mayor peso hacen falta estudios a largo plazo, con mayor número de pacientes que iguale las técnicas de preparación y llevarse a cabo en otros centros que confirmen estos hallazgos. La visualización angiográfica de la lesión puede variar entre los observadores o por la resolución de los equipos y ser determinante en la evaluación final, por lo que se recomienda el uso de tomografía de coherencia óptica para mejor evaluación.

CONCLUSIONES

Se observaron tres grupos con tratamiento de estenosis intrastent, el primero fue un *stent* bioabsorbible, el segundo un *stent* liberador de fármaco y otro tratado con balón medicado. En las angiografías de control de pacientes con angina hubo diferencia estadísticamente significativa en la terapia para estenosis intrastent (15.7, 65.1, 70% respectivamente, $p < 0.001$), se documentó mayor tasa de éxito en la prótesis bioabsorbible en relación con las otras dos terapias. Sin embargo, no se demostraron diferencias en el tratamiento de la estenosis intrastent con el *stent* liberador de fármaco vs balón medicado (65.1%, 70%; $p < 0.75$). La disminución en el tratamiento de la reestenosis intrastent quizá se debe al tratamiento de la placa previo a la implantación de la prótesis biodegradable.

Este estudio muestra que todas las estrategias de tratamiento de la estenosis intrastent son muy seguras, aunque el implante de endoprótesis bioabsorbible puede tener mayor grado de complejidad.

Agradecimientos: al grupo de técnicos, enfermería de Hemodinamia y de la Unidad de Cuidados Coronarios, resonancia magnética y del archivo clínico del Hospital Central Militar. Así como de forma especial a nuestros pacientes y al resto de los diferentes médicos colaboradores del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Pascual FD, Valdés CM, Picó AF, Pinar BE, Iñigo GL, López PR, et al. Utilidad de los predictores de reestenosis angiográfica en la predicción de reestenosis clínica de stents intracoronarios. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53(9): 1183-1188.
2. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis: Classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100(18):1872-1878.
3. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KK, Willerson JT, Penny WF, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2004;109(22):2727-2731.
4. Touchard A, Schwartz R, Modelos preclínicos de reestenosis: retos y éxitos. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(E):13-19.
5. Lee JM, Park J, Kang J, Jeon KH, Jung JH, Lee SE, et al. Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for treatment of in-stent Restenosis: a network metanalysis of 11 randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(3):382-394.
6. Lambert B, Leigh L, Rapoza R, Endoprótesis coronarias bioabsorbibles. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(E):29-39.
7. Onuma Y, Serruys P, Bioresorbable Scaffold The Advent of a New Era in Percutaneous Coronary and Peripheral Revascularization? *Circulation*. 2011;123(7):779-797.
8. Nagai H, Okamura A, Nakatani S, Iwakura K, Fujii K, Optical coherence tomography guided coronary intervention is useful to decide the strategy for in-stent restenosis lesions after drug-eluting stent implantation. *JACC* 2012 Volume 59, Issue 13.
9. Alfonso F, Nuccio J, Cuevas C, Cárdenas A, Gonzalo N, Jimenez-Quevedo P, Treatment of coronary in-stent restenosis with bioabsorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25) 2875 -2875.