

Relación Balón/Arteria y Volumen de Obstrucción Neointimal después de Implante de Stent Liberador de Zotarolimus

Gustavo do Prado Monteiro, J. Ribamar Costa Jr., Carlos Collet, Juliano Sihessarenko, Fausto Feres, Ricardo Costa, Áurea J. Chaves, Marinella Centemero, Amanda G.M.R. Sousa, Alexandre Abizaid

RESUMEN

Introducción: El volumen de hiperplasia intimal se correlaciona con la injuria arterial después del implante de stents no farmacológicos. Sin embargo, se sabe poco acerca del impacto de la injuria arterial en la respuesta inflamatoria/proliferativa con los stents no farmacológicos. Investigamos el impacto de la injuria arterial, evaluada en base a la relación balón/arteria, sobre el volumen de la obstrucción neointimal, evaluado por ultrasonografía intracoronaria 12 meses después del implante de stents farmacológicos con liberación de zotarolimus.

Métodos: La relación balón/arteria se define como la relación del diámetro máximo del balón obtenido en el implante o en la post dilatación y el diámetro de referencia del vaso antes del procedimiento. Los pacientes fueron categorizados en dos grupos: relación balón/arteria alta ($\geq 1,15$) y relación balón/arteria baja ($< 1,15$).

Resultados: Fueron incluidos 86 pacientes en los grupos de relación balón/arteria baja ($n = 47/48$ lesiones) o relación balón/arteria alta ($n = 39/48$ lesiones). Las características clínicas, angiográficas y de procedimiento no fueron diferentes entre los grupos, a excepción del diámetro de referencia de los vasos ($2,73 \pm 0,45$ mm frente a $2,97 \pm 0,40$ mm; $p = 0,01$). A los 12 meses, hubo una pérdida tardía intrastent ($0,59 \pm 0,32$ mm frente a $0,62 \pm 0,42$ mm; $p = 0,92$), y de reestenosis binaria (4.2% en ambas cohortes; $p > 0,99$) similar. El volumen de obstrucción neointimal intrastent ($15,2 \pm 14,3\%$ frente a $12,5 \pm 10,1\%$; $p = 0,62$) no mostró diferencias entre los grupos. No se observó una correlación entre la relación balón/arteria y el volumen de obstrucción neointimal a los 12 meses ($R^2 = 0,0025$; $p = 0,88$). **Conclusiones:** La injuria arterial no se correlaciona con la cantidad de hiperplasia intimal después del implante de stents farmacológicos con liberación de zotarolimus.

Descriptores: Reestenosis coronaria. Intervención coronaria percutánea. Stents farmacológicos.

ABSTRACT

Balloon/Artery Ratio and Neointimal Hyperplasia Volume Obstruction After Zotarolimus-Eluting Stent Implantation

Background: Intimal hyperplasia volume is correlated to arterial injury after bare metal stenting. However, little is known about the impact of arterial injury on the inflammatory/proliferative response with drug-eluting stents. We investigated the impact of arterial injury, evaluated by the balloon/artery ratio, on neointimal hyperplasia volume obstruction, evaluated by intravascular ultrasound, 12 months after zotarolimus-eluting stent implantation. **Methods:** Balloon/artery ratio was defined as the ratio of the maximum balloon diameter, using the maximal implantation or post-dilatation pressure, and the reference diameter of the vessel obtained before the procedure. Patients were divided into two groups: high balloon/artery ratio (≥ 1.15) and low balloon/artery ratio (< 1.15). **Results:** A total of 86 patients were included in the low balloon/artery ratio group ($n = 47/48$ lesions) or high balloon/artery ratio ($n = 39/48$ lesions). The clinical, angiographic and procedure-related characteristics were not different between groups, except for the vessel reference diameter (2.73 ± 0.45 mm vs. 2.97 ± 0.40 mm; $p = 0.01$). At 12 months, similar in-stent late loss was observed (0.59 ± 0.32 mm vs. 0.62 ± 0.42 mm; $p = 0.92$), as well as binary restenosis (4.2% in both cohorts; $p > 0.99$). In-stent neointimal hyperplasia volume obstruction ($15.2 \pm 14.3\%$ vs. $12.5 \pm 10.1\%$; $p = 0.62$) showed no difference between groups. No correlation was observed between balloon/artery ratio and neointimal hyperplasia obstruction volume at 12 months ($R^2 = 0.0025$; $p = 0.88$). **Conclusions:** In the present study arterial injury was not correlated with the amount of intimal hyperplasia after zotarolimus-eluting stent implantation.

Descriptors: Coronary restenosis. Percutaneous coronary intervention. Drug-eluting stents.

La reestenosis coronaria es el resultado de una respuesta de cicatrización exagerada secundaria a la injuria vascular causada a la pared arterial por el balón¹ y comprende dos mecanismos básicos: hiperproliferación neointimal y remodelación vascular.

El advenimiento de los stents metálicos prácticamente abolió la remodelación vascular negativa, ya que su marco de metal impide la retracción en el segmento vascular tratado.² Por otro lado, la presencia de un cuerpo extraño metálico en el interior del vaso, en asociación con el barotrauma resultante de la presión empleada para liberar el stent, desencadena una respuesta inflamatoria local que inicia una cascada de reparaciones que, en algunos casos, puede resultar en hiperproliferación neointimal y conducir a una mayor obstrucción del vaso.³

Los estudios con ultrasonografía intracoronaria (USIC) en pacientes tratados con stents no farmacológicos sugieren que la expansión excesiva del stent podría dar lugar a un mayor trauma en la pared vascular y con ello agravar la respuesta reparadora con la producción de una mayor cantidad de tejido neointimal.⁴

Hace poco más de una década, los stents farmacológicos se introdujeron en la práctica clínica. Gracias a su poder para inhibir la respuesta proliferativa neointimal, estos dispositivos redujeron en gran medida las tasas de reestenosis y convirtieron a la intervención coronaria percutánea (ICP) en el tratamiento más elegido para la enfermedad arterial coronaria.

Sin embargo, se sabe poco sobre el impacto de la injuria arterial en la respuesta inflamatoria/proliferativa después del implante de estos nuevos dispositivos. El objetivo del presente estudio fue investigar, a través del USIC, el impacto de la injuria arterial en el volumen de la obstrucción neointimal después del implante de stents liberadores de zotarolimus.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población objetivo

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, de único brazo realizado en un hospital terciario del Estado de São Paulo. Se evaluaron todos los pacientes tratados con el stent Endeavor® (Medtronic, Santa Rosa, Estados Unidos), en el período de enero a julio de 2011, sometidos a reevaluación angiográfica y ultrasonografía intracoronaria a los 12 meses. Estos pacientes procedían de diferentes protocolos de investigación y, por lo tanto, tenían diferentes criterios de inclusión y exclusión. En común, se evaluaron las lesiones de tipo *de novo*, en arterias coronarias nativas, con un diámetro entre 2,5 y 3,5 mm, tratadas con un único stent farmacológico (hasta 30 mm). Fueron excluidos de este análisis los pacientes tratados en la fase aguda del infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST o aquellos con insuficiencia renal (*clearance* de creatinina < 60 mL/minuto). Los pacientes con enfermedad multiarterial fueron tratados en el mismo procedimiento o en procedimientos en etapas.

Los diferentes protocolos de estudio fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación de la institución y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes del procedimiento.

Procedimiento

Los procedimientos de ICP se realizaron de acuerdo con la rutina de la institución y de acuerdo con las recomendaciones actuales. La elección de la vía de acceso (femoral o radial) fue decidida por cada operador y se permitió el implante de stent directo sin pre dilatación. El uso de post dilatación quedó a discreción de los operadores.

El protocolo antiplaquetario consistió en la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel. El pre tratamiento incluyó AAS en una dosis de 100 a 200 mg por día en el caso de uso crónico (> 7 días) o una dosis de ataque de 200 a 300 mg realizada > 24 horas antes de la ICP. Para el clopidogrel, la dosis de 300 mg fue empleada > 24 horas antes de la intervención en casos electivos, o 600 mg > 2 horas antes del procedimiento, en los casos de síndrome coronario agudo. Después del procedimiento, el uso de AAS (100 mg/día) se recomendó por tiempo indefinido y el clopidogrel (75 mg/día) se administró durante un período mínimo de 12 meses. En cuanto a la terapia de anticoagulación durante el procedimiento, se administró heparina intravenosa en una dosis de 70 a 100 U/kg de peso corporal para mantener el tiempo de coagulación activado > 250 segundos (o > 200 segundos en el caso de administrar de forma concomitante un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa).

Resultados y definiciones

El resultado primario del estudio fue el volumen de obstrucción neointimal intrastent obtenido por ultrasonografía intracoronaria en la reevaluación angiográfica a los 12 meses después del procedimiento.

La injuria arterial fue definida por la relación balón/arteria (RBA) durante el implante del stent o en la post dilatación, calculada como la relación entre el diámetro máximo del balón por el diámetro de referencia del vaso antes del procedimiento. Esta definición ha sido validada previamente en estudios con stents no farmacológicos.⁵ La Figura 1 ilustra el cálculo de la RBA.

Para este análisis, los pacientes fueron clasificados en dos grupos: RBA baja (< 1,15) o RBA alta (≥ 1,15). Se realizó el análisis angiográfico utilizando un software validado (QAngio® XA, versión 7.3, Medis, Leiden, Holanda).

Obtención de imágenes y análisis de ultrasonografía intracoronaria

La obtención de imágenes se realizó utilizando un transductor de único elemento, rotacional, con una frecuencia de 40 MHz, encerrado en una vaina con perfil 2,6 F, con retroceso motorizado en sistema de tracción automática, en una velocidad de 0,5 mm/seg y escáneres comerciales (Galaxy® 2, Boston Scientific Corp., Natick, Estados Unidos).

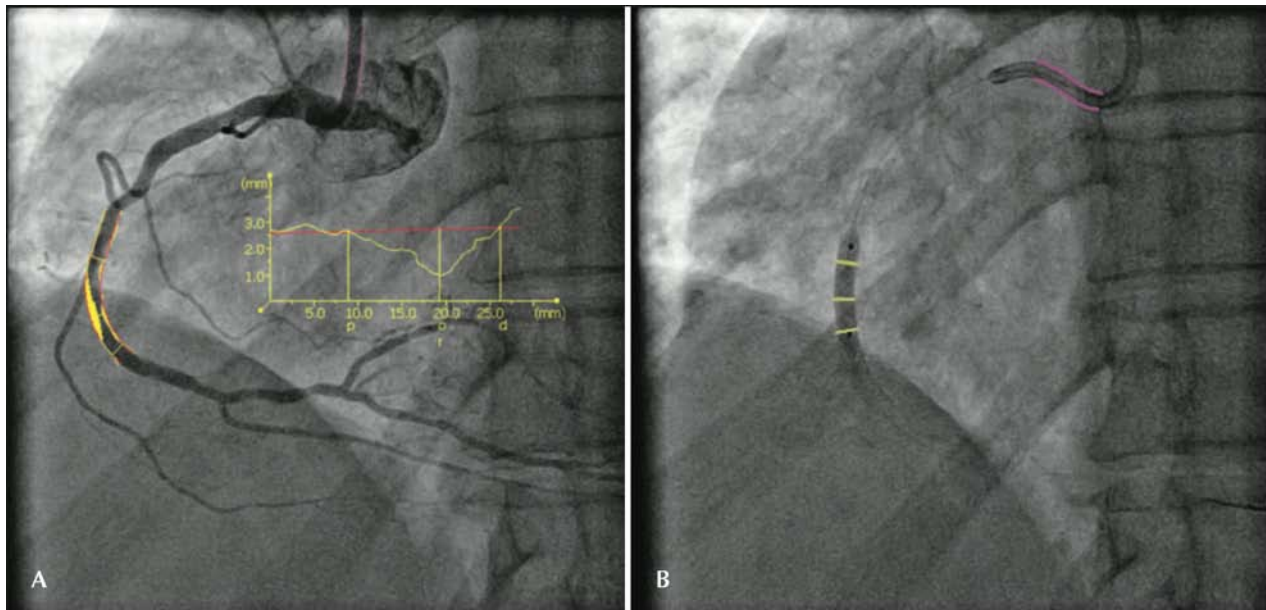


Figura 1. Cálculo de la relación balón/arteria por angiografía cuantitativa. En el panel A, se muestra la medida del diámetro de referencia del vaso antes del procedimiento (2,51 mm). En el panel B, se muestra la medida del diámetro máximo del balón expandido (2,63 mm), lo que resulta en una relación balón/arteria de 1,05.

Para la realización del análisis volumétrico, se realizó la reconstrucción tridimensional de las imágenes mediante un programa de planimetría computarizada disponible comercialmente (EchoPlaque® 3.0, INDEC Systems Inc., Mountain View, EE.UU.). Las áreas del lumen, el stent y el vaso (membrana elástica externa) en el segmento analizado se determinaron a cada milímetro por planimetría computarizada. El área de la hiperplasia neointimal se calculó como el área del stent menos el lumen. Los volúmenes (del lumen, stent y vaso) se calcularon mediante la regla de Simpson. El volumen de la obstrucción neointimal intrastent se calculó como la relación entre el volumen de la hiperplasia neointimal y el volumen del stent x 100.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como promedio y desviación estándar y las variables categóricas como porcentajes y valores absolutos. Las variables continuas se analizaron con la prueba *t* de Student o de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o exacta de Fisher. Se utilizó la regresión lineal empleando el método de mínimos cuadrados para analizar la asociación entre el volumen de la obstrucción neointimal intrastent y la RBA a los 12 meses.

RESULTADOS

Se evaluaron 86 pacientes, con 96 lesiones que sesometieron a ICP con implante de stent Endeavor®, 48 lesiones tratadas con RBA baja y 48 tratadas con RBA alta.

Las características clínicas y angiográficas basales de la población tratada se resumen en la Tabla 1.

Como se ha señalado, la edad media de la población de los dos grupos se situó alrededor de los 60 años y la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino. Hubo un discreto predominio cuantitativo, pero no significativo, de diabéticos en el grupo de RBA alta (30% frente a 38%; $p = 0,39$), mientras que la mayoría de la población en ambas cohortes eran pacientes con enfermedad coronaria estable. En general, la arteria descendente anterior fue el vaso más frecuentemente abordado, siendo la mayoría de las lesiones en ambos grupos de complejidad moderada (B1/B2), de acuerdo con la clasificación del *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*. Durante el procedimiento, no se observaron diferencias en las tasas de pre o post dilatación entre los grupos, ambas realizadas en menos de la mitad de la población evaluada.

La Tabla 2 contiene los datos de la angiografía coronaria cuantitativa durante el procedimiento y en la evaluación de 12 meses. En el grupo de RBA alta, los vasos tratados tuvieron diámetros más pequeños ($2,73 \pm 0,45$ mm frente a $2,97 \pm 0,40$ mm; $p < 0,01$), pero la extensión de la lesión y el diámetro de la estenosis pre intervención similares. El promedio de RBA en el grupo de implante más agresivo fue de $1,35 \pm 0,13$, mientras que en el grupo de RBA baja fue de $1,03 \pm 0,08$. A los 12 meses, se observó una pérdida tardía intrastent similar de ($0,59 \pm 0,32$ mm frente a $0,62 \pm 0,42$ mm; $p = 0,92$), y reestenosis binaria (4.2% en ambas cohortes; $p > 0,99$) entre los grupos.

En el análisis con ultrasonografía intracoronaria a los 12 meses, se encontraron diferencias significativas en cuanto al volumen del vaso ($249,2 \pm 207,5$ mm³ frente a $325 \pm 161,8$ mm³; $p < 0,01$), de la luz ($110,7 \pm 91,9$ mm³ frente a $154,2 \pm 91,3$ mm³; $p < 0,01$) y del stent ($134 \pm 113,8$ mm³ frente a $174,9 \pm 98$ mm³;

TABLA 1
Características clínicas, angiográficas y del procedimiento

	RBA <1,15 (n = 47 pacientes/48 lesiones)	RBA ≥ 1,15 (n = 39 pacientes/48 lesiones)	Valor de p
Edad, años	59,9 ± 10,9	60,5 ± 9,3	0,93
Sexo masculino, n (%)	37 (78)	30 (77)	0,89
Hipertensión arterial, n (%)	38 (81)	31 (79,5)	0,87
Diabetes mellitus, n (%)	14 (30)	15 (38,5)	0,39
Dislipidemia, n (%)	30 (63,8)	26 (66,7)	0,78
IAM previo, n (%)	23 (49)	21 (53,8)	0,65
Tabaquismo, n (%)	7 (15)	2 (5,1)	0,14
Insuficiencia renal, n (%)	1 (2,1)	2 (5,1)	0,45
Presentación clínica			0,87
Angina estable	41 (87)	35 (89,7)	
Síndrome coronario agudo.	6 (13)	4 (10,3)	
Vaso tratado, n (%)			0,29
Descendente anterior	19 (39,6)	18 (37,5)	
Circunfleja	10 (20,8)	14 (29,2)	
Coronaria derecha	19 (39,6)	16 (33,3)	
Clasificación de las lesiones (ACC/AHA), n (%)			0,34
A	0	2 (4,2)	
B1/B2	40 (83,3)	35 (72,9)	
C	8 (16,7)	11 (22,9)	
Pre dilatación, n (%)	21 (43,7)	21 (43,7)	>0,99
Pos dilatación, n (%)	18 (37,5)	17 (35,4)	0,83
Presión final de dilatación, atm.	12,2 ± 5,1	14,0 ± 5,4	0,35

RBA: relación balón/arteria; IAM: infarto agudo del miocardio; ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association.

TABLA 2
Angiografía coronaria cuantitativa basal y a los 12 meses

	RBA <1,15 (n= 48 lesiones)	RBA ≥ 1,15 (n= 48 lesiones)	Valor de p
Basal			
DRV, mm	2,97 ± 0,40	2,73 ± 0,45	<0,01
Longitud de la lesión, mm	16,6 ± 11,7	14,3 ± 8,7	0,61
Diámetro de la estenosis, %	67,5 ± 11,0	68,0 ± 10,6	0,18
12 meses			
Pérdida luminal tardía intrastent, mm	0,59 ± 0,32	0,62 ± 0,42	0,92
Diámetro de la estenosis, %	18,2 ± 11,9	19,6 ± 11,6	0,92
Reestenosis binaria, n (%)	2 (4,2)	2 (4,2)	>0,99

RBA: relación balón/arteria; DRV: diámetro de referencia del vaso.

p <0,01) - reflejos del mayor diámetro de los vasos tratados en el grupo con la RBA alta (Tabla 3). El resultado primario del estudio, es decir, el volumen de la obstrucción neointimal (15,2 ± 14,3% frente a 12,5 ± 10,1%; p = 0,62) no mostró diferencias entre los grupos. No hubo correlación significativa entre la RBA y el volumen de obstrucción neointimal intrastent a los 12 meses (R² = 0,0025; p = 0,88) (Figura 2).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio se refiere a la ausencia de correlación entre el grado de injuria arterial, cuantificada por la RBA, con la formación de tejido neointimal dentro de los stents farmacológicos liberadores de zotarolimus, cuantificada por el volumen de obstrucción neointimal.

TABLA 3
Resultados de la ultrasonografía intracoronaria a los 12 meses

	RBA <1,15 (n= 48 lesiones)	RBA ≥1,15 (n= 48 lesiones)	Valor de p
Volumen del vaso, mm ³	249,2 ± 207,5	325,0 ± 161,8	<0,01
Volumen luminal, mm ³	110,7 ± 91,9	154,2 ± 91,3	<0,01
Volumen del stent, mm ³	134,0 ± 113,8	174,9 ± 98,0	<0,01
Volumen de la hiperplasia intimal, mm ³	26,2 ± 36,7	20,5 ± 18,3	0,62
Volumen de la obstrucción intimal intrastent, %	15,2 ± 14,3	12,5 ± 10,1	0,62

RBA: Relación balón/arteria

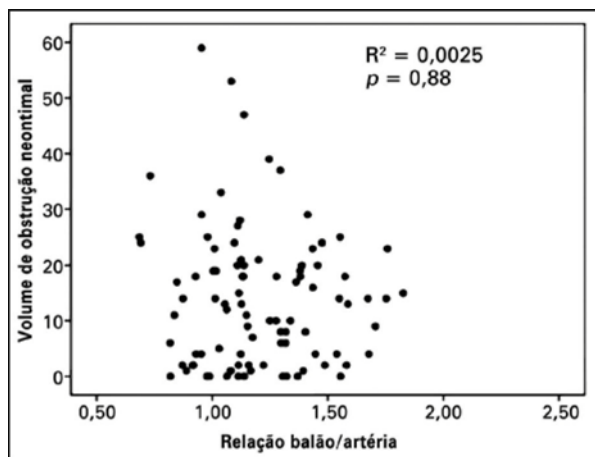


Figura 2. Correlación entre el volumen de la obstrucción neointimal y la relación balón/arteria con el stent liberador de zotarolimus.

El principal mecanismo de reestenosis después del implante de stents metálicos no farmacológicos es la formación exagerada de tejido neointimal en su interior. El inflado del balón causa una fractura de la placa aterosclerótica. Las plaquetas activadas liberan mitógenos, incluyendo tromboxano A2, serotonina y factor de crecimiento derivado de plaquetas, que promueven la proliferación de las células musculares lisas.^{6,7} En consecuencia, las células musculares lisas activadas migran a la capa intimal. La disfunción endotelial puede contribuir a la proliferación y migración de células musculares lisas, por la síntesis reducida de óxido nítrico, que inhibe su crecimiento.

Hoffmann et al.⁵ documentaron la correlación significativa entre la hiperplasia neointimal evaluada por ultrasonografía intracoronaria y el producto de la RBA por la presión máxima de inflado, lo que sugiere que la reestenosis de los stents no farmacológicos podría estar relacionada con el grado de la distensión (*overstretch*) arterial. En contraste, Kuriyama et al.⁸ informaron que el *overstretch* en arterias con diámetro ≥ 3 mm resultaron en un lumen de dimensiones finales mayores. Por lo tanto, el riesgo de reestenosis se puede reducir por la dilatación con presiones mayores en los grandes vasos.

Recientemente, Eshtehardi et al.⁹, evaluando a 196 pacientes tratados con stents liberadores de fármacos de primera

generación (Cypher® y Taxus®) mostraron que no había correlación entre la injuria arterial en el implante y la formación de tejido neointimal con aquellos stents.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones de este estudio fueron el número relativamente pequeño de pacientes evaluados con ultrasonografía intracoronaria y el hecho de que no se trató de una muestra aleatoria, lo que no excluye la existencia de otras variables que pueden afectar al volumen de hiperplasia neointimal, además de la expansión excesiva del stent. Además, un análisis retrospectivo de los pacientes que se sometieron a ultrasonografía intracoronaria a los 12 meses puede tener un sesgo de selección.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, no encontramos correlación entre la injuria arterial evaluada por la relación balón/arteria y el volumen de la obstrucción neointimal después del implante de stents liberador de zotarolimus.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

REFERENCIAS

- Forrester JS, 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(3):758-69.
- Costa MA, Sabate M, Kay IP, de Feyter PJ, Kozuma K, Serrano P, et al. Three dimensional intravascular ultrasonic volumetric quantification of stent recoil and neointimal formation of two new generation tubular stents. *Am J Cardiol.* 2000;85(2):135-9.
- Wilcox JN, Okamoto EI, Nakahara KI, Vinten-Johansen J. Perivascular responses after angioplasty which may contribute to postangioplasty restenosis: a role for circulating myofibroblast precursors? *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:68-90.
- Hoffmann R, 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(1):43-9.
- Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, et al. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stent is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique. *Am J Cardiol.* 1999;83(8):1170-4.

6. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 2002;22(11):1769-76.
7. Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation.* 2005;111(17):2257-73.
8. Kuriyama N, Kobayashi Y, Kuroda N, Desai K, Yamamoto Y, Komiya N, et al. Effect of coronary stent overexpansion on lumen size and intimal hyperplasia at follow-up. *Am J Cardiol.* 2002;89(11):1297-9.
9. Eshtehardi P, Cook S, Wandel S, Räber L, Wenaweser P, Togni M. Impact of arterial injury on neointimal hyperplasia after implantation of drug-eluting stents in coronary arteries: an intravascular ultrasound study. *EuroIntervention.* 2010;6(4):467-74.