

---

*DEPARTAMENT DE MEDICINA*  
*UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA*

**IMPLANTACIÓN DE STENT CORONARIO SIN PREDILATACIÓN PREVIA**

---

**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS POR ANGIOGRAFÍA CUANTITATIVA Y  
ECOGRAFÍA INTRAVASCULAR**

Tesis presentada por *Isabel Romeo Castillejo*  
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Mayo del 2002

---



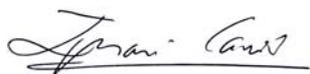
St. Antoni M. Claret, 167  
08025 Barcelona  
Tel.: 93 291 90 00  
Fax: 93 291 94 27

Prof. **Ignasi CARRIÓ I GASSET**, Catedrático de Medicina Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona, en calidad de tutor, y **Vicens MARTÍ I CLARAMUNT**, Doctor en Medicina y Cirugía del Hospital Sant Pau, en calidad de Director de la Tesis,

**INFORMAN,**

Que la Tesis Doctoral titulada **IMPLANTACIÓN DE CORONARIO SIN PREDILATACIÓN**, presentada por **ISABEL ROMEO CASTILLEJO** en la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y dirigida por nosotros, representa una gran aportación al tema y reúne méritos suficientes para ser presentada y defendida delante del Tribunal correspondiente.

Y así conste a los efectos oportunos, firmamos la presente en Barcelona, a 5 de febrero del dos mil dos.



Prof. Ignasi CARRIÓ I GASSET



Dr Vicens MARTÍ I CLARAMUNT

A mis padres, y muy especialmente  
a Ricard por su apoyo incondicional

Al Dr. Vicens Martí, quién con gran entusiasmo  
y entrega impulsó la realización de ésta Tesis

**Agradecimientos****¡Error! Marcador no definido.**

-A los todos los compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital de Sant Pau, dónde tuve el honor de poder formarme como cardiólogo clínico, aprendiendo de todos ellos.

-A la Unidad de Hemodinámica, por su ayuda y colaboración en la realización de los estudios, incluyendo al personal de enfermería y equipo médico (Dr. Fernando Kozak, Dr. Vicens Martí, Dr. Joan García, y Dr. Pere Guiteras)

-A la Sras. Rocío paz y Joana Gómez por su paciencia y buena disposición en la ayuda de tareas administrativas.

-Al Dr. Josep María Augé, Jefe de la Unidad de Hemodinámica del Hospital de Sant Pau, por su apoyo en la realización de esta tesis.

# ÍNDICE

<b>1. ANGIOPLASTIA CORONARIA TRANSLUMINAL PERCUTANEA</b>	
1.1. Perspectiva histórica .....	8
1.2. Indicaciones .....	9
1.2.1. Angioplastia en la angina estable con EAC de 1-2 vasos .....	11
1.2.2. Angioplastia en la EAC 3 vasos y la angina inestable .....	13
1.2.3. Angioplastia en el infarto agudo de miocardio .....	17
1.3. Resultados de la angioplastia coronaria .....	19
<b>2. EL PROBLEMA DE LA REESTENOSIS .....</b>	<b>21</b>
2.1. Introducción .....	21
2.2. Definición de reestenosis angiográfica .....	22
2.3. Reestenosis clínica .....	24
2.4. Incidencia de la reestenosis .....	25
2.5. Patogenia de la reestenosis .....	27
2.6. Remodelado arterial y reestenosis .....	33
2.7. Modelos animales de reestenosis .....	35
2.8. Factores predictivos de reestenosis .....	36
2.9. Tratamiento farmacológico para prevenir la reestenosis .....	39
2.10. Dispositivos mecánicos para prevenir la reestenosis .....	41
2.10.1. Aterectomía .....	41
2.10.2. Láser .....	44
2.10.3. Radiofrecuencia .....	44
2.10.4. Cutting balloon .....	44
2.11. Prótesis intracoronaria .....	46
2.11.1. Tipos de stent .....	49
2.11.2. Resultados del stent .....	51
2.11.3. Reestenosis intra-stent .....	53
<b>3. ECOGRAFIA INTRAVASCULAR.....</b>	<b>56</b>
3.1. Introducción .....	56
3.2. Características del catéter .....	56
3.3. Técnica de exploración .....	58
3.4. Interpretación de las imágenes .....	58
3.4.1. Arterias coronarias normales .....	58
3.4.2. Enfermedad aterosclerótica .....	60
3.4.3. Composición de la placa .....	62
3.4.4. Stent coronario y ecografía intravascular .....	63
3.5. Aplicaciones clínicas de la ecografía intravascular .....	65
3.5.1. Ecografía intravascular en la angioplastia con balón .....	65
3.5.2. Ecografía intravascular en el stent .....	67
3.5.3. Evaluación por ecografía intravascular de la hiperplasia intimal .....	68
3.5.4. Definición de reestenosis intra-stent por ecografía .....	70
3.6. Seguridad de la ecografía intravascular .....	71

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

4.1. Planteamiento del problema.....	73
4.2. Objetivos .....	74
Protocolo A. Procedimiento y resultados inmediatos.....	74
Protocolo B. Estudio clínico y angiográfico de seguimiento .....	75
Protocolo C. Estudio por IVUS de la hiperplasia intimal .....	75

#### 5. MATERIAL Y METODOS

##### 5.1. METODOLOGIA COMUN DEL PROTOCOLO A Y PROTOCOLO B

5.1.1. Pacientes.....	77
5.1.2. Definiciones.....	78
5.1.3. Procedimiento de la angioplastia.....	80
5.1.4. Angiografía cuantitativa.....	81

##### 5.2. METODOLOGIA ESPECIFICA DEL PROTOCOLO B

5.2.1. Pacientes.....	83
5.2.2. Definiciones.....	84

##### 5.3. METODOLOGIA ESPECIFICA DEL PROTOCOLO C

5.3.1. Pacientes.....	84
5.3.2. Metodología de la ecografía intravascular .....	85

##### 5.4. Análisis estadístico.....

#### 6. RESULTADOS

##### 6.1. RESULTADOS DEL PROTOCOLO A

###### Resultados clínicos y angiográficos inmediatos

6.1.1. Resultados clínicos inmediatos .....	90
6.1.2. Resultados angiográficos inmediatos .....	95
6.1.3. Análisis de los tiempos de fluoroscopia, quirófano y cantidad de contraste .....	96
6.1.3.1. Tiempos de fluoroscopia.....	97
6.1.3.2. Tiempo de quirófano .....	97
6.1.3.3. Cantidad de contraste.....	98

##### 6.2. RESULTADOS DEL PROTOCOLO B

###### Resultados clínicos y angiográficos en el seguimiento

6.2.1. Resultados clínicos en el seguimiento .....	99
6.2.2. Resultados angiográficos en seguimiento .....	99
6.2.3. Factores clínicos y angiográficos relacionados con la reestenosis binaria .....	99
6.2.4. Variables angiográficas y procedurales relacionadas con la reestenosis binaria .....	101

6.2.5. Resultados clínicos y angiográficos en el seguimiento.....	103
6.2.6. Análisis de los factores de riesgo independientes de reestenosis.....	104
<b>6.3. RESULTADOS DEL PROTOCOLO C</b>	
Análisis de la hiperplasia intimal por ecografía intravascular	
6.3.1. Datos clínicos y angiográficos .....	105
6.3.2. Datos angiográficos del procedimiento .....	106
6.3.3. Resultados de la ecografía intravascular:	
Análisis de los cortes transversales entre grupos.....	107
6.3.3.1. Resultados globales .....	107
6.3.3.2. Resultados en los cortes transversales.....	107
6.3.4. Análisis a lo largo del eje axial del stent por IVUS.....	109
6.3.5. Variables predictivas de hiperplasia intimal .....	111
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>112</b>
7.1. RESULTADOS INMEDIATOS DEL STENT DIRECTO.....	113
7.1.1. Éxito del procedimiento de implantación.....	114
7.1.2. Seguridad del stent directo .....	114
7.1.3. Stent directo y fenómeno de no-reflujo.....	116
7.1.4. Beneficios del stent directo .....	117
7.2. REESTENOSIS CLINICA Y ANGIOGRAFICA .....	119
7.2.1. Stent directo y reestenosis clínica .....	119
7.2.2. Stent directo y reestenosis angiográfica.....	121
7.2.3. Factores clínicos y angiográficas relacionados con la reestenosis binaria .....	124
7.2.3.1. Diabetes mellitus .....	125
7.2.3.2. Variables angiográficas y del procedimiento.....	127
7.2.4. Factores predictivos independientes de reestenosis como variable continua .....	128
7.2.4.1. Pérdida tardía (late loss).....	128
7.2.4.2. Relación de la reestenosis con los vasos de pequeño diámetro.....	128
7.2.5. Área transversal del stent en pacientes con y sin predilatación previa.....	130
7.2.6. Distribución de la hiperplasia intimal (HI) después de la implantación de stent directo a lo largo del stent .....	132
7.2.7. Papel del stent directo en la reducción de la reestenosis.....	135
7.2.8. Relación de la placa excluida por el stent y reestenosis .....	135
7.2.9. Limitaciones del estudio.....	137
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>138</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>142</b>



---

## **1. INTRODUCCIÓN**

---

## 1. ANGIOPLASTIA CORONARIA

### 1.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA

En la historia de la medicina pocos descubrimientos han tenido tanta influencia como la coronariografía y la angioplastia coronaria transluminal percutánea. La información que proporciona la coronariografía ha contribuido a mejorar el conocimiento de la anatomía y fisiología del sistema circulatorio. Esta técnica ha sido esencial para establecer las bases del diagnóstico de la enfermedad coronaria y posteriormente del tratamiento por técnicas de revascularización.

El intervencionismo se inició en 1912, cuando se describió el paso de una catéter a través de la arteria femoral hasta la bifurcación aórtica para la administración de un fármaco en pacientes con sepsis puerperal (Bleichoder 1912). Una década más tarde, Frossmann (1929) buscando un abordaje seguro para la inyección de fármacos intracardíacos, insertó en su propia vena basílica un catéter que avanzó hasta la aurícula derecha; los prejuicios levantados por este método invasivo y el miedo a las consecuencias adversas, detuvieron su desarrollo hasta los años cuarenta.

Cournand y cols (1941) efectuaron un cateterismo cardíaco derecho para el estudio de la fisiología cardio-pulmonar, y posteriormente, Zimmerman (1949) realizó un cateterismo izquierdo con abordaje retrógrado. El primer investigador que visualizó las arterias coronarias de forma no selectiva fue Radner, en 1945, a través de una angiografía en aorta ascendente. Sin embargo, la primera arteriografía coronaria selectiva no fue realizada hasta trece años después por Sones (1958).

En 1964, Charles Dotter y Melvin Judkins idearon la técnica “angioplastia transluminal” para el tratamiento de la arteriosclerosis periférica. Debido a la elevada incidencia de complicaciones, tales como hematomas y embolias distales, dicha técnica fue abandonada en Estados Unidos durante 15 años. Sin embargo, diversos investigadores europeos, en

especial Zeitler, continuaron las investigaciones. Ello permitió que Gruentzig (1974), discípulo de Zeitler, ideara un catéter de doble luz, en cuyo extremo distal había un balón distensible de clorhidrato de polivinilo. Este material al tener una baja distensibilidad permitía ejercer una presión circunferencial y homogénea al inflar el balón. Fue en 1976, cuando Gruentzig miniaturizó el cateter-balón periférico para realizar una angioplastia coronaria en un modelo canino. En Mayo de 1977, Gruentzig Myler y Hanna llevaron a cabo la primera angioplastia coronaria en un paciente en el curso de una cirugía de by-pass aortocoronario, y fue en Septiembre de 1977, cuando dicho investigador realizó la primera angioplastia transluminal en una arteria coronaria.

La validación de la técnica se inició en 1979 y fue patrocinada por *el National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI). Ello culminó con la presentación de los resultados de un estudio en el que participaron 73 centros de todo el mundo. Desde entonces y hasta el momento actual, la técnica de angioplastia coronaria no solo se ha convertido en un tratamiento ampliamente aceptado para la aterosclerosis coronaria sino que se ha expandido sus indicaciones en el terreno clínico y anatómico.

## 1.2. INDICACIONES

A través del tiempo las indicaciones de la angioplastia coronaria han ido evolucionando paralelamente a los avances tecnológicos. La creación de sistemas de bajo perfil con fácil acceso a cualquier tipo de lesión situada a nivel del árbol coronario, así como el desarrollo de la angiografía digital, la mejoría del diseño de los balones y la utilización de nuevos dispositivos intracoronarios, tales como la aterectomía o el stent han permitido el abordaje y tratamiento de lesiones ateroscleróticas complejas. Asimismo, la incorporación de los nuevos agentes antiplaquetarios tanto orales como endovenosos han reducido significativamente la incidencia de oclusión aguda por trombosis, así como la tasa de reestenosis. Todos éstos factores han influido en que la angioplastia se realice con mayor seguridad, lo que ha permitido ampliar las indicaciones. En la actualidad la angioplastia coronaria es la técnica de revascularización miocárdica más frecuente utilizada en España desde 1992 (Soriano 1998).

La angioplastia es una alternativa tanto al tratamiento médico como al tratamiento quirúrgico. La decisión de realizar una angioplastia coronaria se establece después de considerar el riesgo-beneficio de forma individual y con relación a otras opciones terapéuticas. Para ello, un factor muy importante a tener en cuenta es la anatomía coronaria y el tipo de lesión a tratar. La *American College of Cardiology/American Association* realizó una clasificación de las lesiones coronarias que es muy utilizada tanto en la práctica clínica como en investigación. Esta clasificación, permite estimar la probabilidad de éxito del procedimiento y de complicaciones.

Según las características anatómicas del árbol coronario y la morfología de la lesión; la clasificación de la ACC/AHA establece tres tipos de lesiones:

*Tipo A.* - Son lesiones focales (<1 cm), concéntricas, situadas en un segmento con una angulación <45°, no ostiales, y sin calcificación, ni trombo. Este tipo de lesiones son accesibles y tienen un índice estimado de éxito >85 %. Asimismo, se asocian a un bajo riesgo de oclusión aguda y de reestenosis.

*Tipo B.* - Las lesiones son tubulares (de 1 a 2 cm), excéntricas, con el segmento proximal moderadamente tortuoso, angulación >45°, situadas en una bifurcación u ostiales, con material trombótico, ó moderadamente calcificadas. Se considera también la oclusión completa de <3 meses de evolución. Dichas lesiones se asocian a un éxito de 60%–85% y un riesgo moderado de oclusión aguda.

*Tipo C.*- Son lesiones largas (>2 cm), muy tortuosas, con angulación mayor a >90°, severamente calcificadas, o en bifurcación importante. También se consideran los injertos venosos con lesiones friables y las oclusiones completas de >3 meses. Estas lesiones tienen un alto riesgo de oclusión coronaria aguda y una tasa de éxito <60%. Asimismo, se asocian a un mayor tasa de reestenosis.

En la valoración del riesgo-beneficio ante un procedimiento de revascularización coronaria los parámetros a valorar son: la cantidad de miocardio que está en riesgo, su capacidad contráctil, y el número de vasos enfermos. Asimismo, se debe de evaluar la presencia de enfermedades crónicas que contraindiquen la cirugía.

Recientemente la *Revista Española de Cardiología* ha publicado las guías de práctica clínica en cardiología intervencionista (Esplugas 2000), donde se describen y actualizan las indicaciones de la angioplastia coronaria en la angina estable, la angina inestable y en el infarto agudo de miocardio.

En los siguientes apartados se resumen las indicaciones de angioplastia coronaria en las situaciones clínicas anteriormente mencionadas.

### **1.2.1. Angioplastia en la angina estable con enfermedad de 1-2 vasos**

Existen publicados pocos estudios aleatorizados en los que se haya comparado la angioplastia coronaria con el tratamiento médico en pacientes con enfermedad de uno ó dos vasos. De éstos estudios se pueden concluir que la angioplastia coronaria es mejor que el tratamiento médico para controlar los síntomas y mejorar la capacidad funcional, sin incrementar la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización a largo plazo.

En relación con la cirugía coronaria en la enfermedad monovaso ó bivaso, únicamente existen dos estudios aleatorios que comparan la angioplastia coronaria con la cirugía de bypass utilizando arteria mamaria interna. En dichos estudios se pone de manifiesto la igualdad de los resultados, tanto en la mejoría de los síntomas como la incidencia de infarto no letal o muerte.

La *American Heart Association* (Ryan 1933) establece como indicaciones básicas de angioplastia dos situaciones clínicas: 1) cuando exista evidencia de isquemia miocárdica en la prueba de esfuerzo, sin exigir que aparezcan síntomas, y 2) cuando la masa miocárdica en riesgo sea importante.

En la tabla I y II se describen las recomendaciones de la *Sociedad Española de Cardiología* para angioplastia coronaria para la angina estable con enfermedad de 1-2 vasos.

**Tabla I.** Angina estable con enfermedad de 1- 2 vasos. Asintomáticos o poco sintomáticos (CF I/IV)

---

## Clase I

Evidencia de isquemia miocárdica severa ó extensa.

Necesidad de cirugía no cardiaca de alto riesgo.

## Clase II

Enfermedad significativa de la arteria descendente anterior proximal.

Evidencia de isquemia miocárdica no severa o extensa.

## Clase III

Ausencia de isquemia miocárdica ( excepto en la descendente anterior).

---

**Tabla II.** Angina estable con enfermedad de 1-2 vasos. Angina moderada/severa (CFII-IV/IV) con tratamiento médico adecuado.

---

## Clase I

Evidencia de isquemia miocárdica y enfermedad de 1-2 vasos que no incluye la descendente anterior proximal.

La angina produce interferencia en la actividad deseada por el paciente y enfermedad de 1-2 vasos que no incluye la descendente anterior proximal.

Mala tolerancia al tratamiento medico y enfermedad de 1-2 vasos que no incluye la descendente anterior proximal.

Angina severa y enfermedad de 1 –2 vasos que no incluye la descendente anterior proximal.

## Clase IIa

Los supuestos de la clase I cuando está involucrada la arteria descendente anterior proximal.

Los supuestos de la clase I y lesión poco favorable.

Isquemia leve o poco extensa.

Preferencia del paciente al tratamiento médico.

## Clase IIb

Enfermedad de 2 vasos que están ocluidos crónicamente.

Si la oclusión de una de las lesiones tratadas durante la ACTP puede causar deterioro hemodinámico grave por disfunción ventricular izquierda.

## Clase III

Lesiones muy desfavorables ó con alto riesgo de complicaciones.

---

### **1.2.2. Angioplastia en la enfermedad de 3 vasos y en la angina inestable**

En la década de los ochenta se realizaron multitud de ensayos clínicos que compararon la angioplastia con la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad multivaso. El análisis de los resultados de éstos ensayos está sujeto a diversas limitaciones, la principal es que la técnica de la cirugía de revascularización y la de angioplastia coronaria utilizada en aquel momento no es comparable a la actual.

Los resultados de estos ensayos muestran una tasa de mortalidad e infarto agudo de miocardio no letal similares con ambas técnicas. Destacaba que en el subgrupo de diabéticos tratados con arteria mamaria interna a la descendente anterior, presentaban mejor pronóstico que con la angioplastia (Bari 1997). El Duke University Medical Center realizó un estudio prospectivo, con seguimiento a 9.000 pacientes, en el que demostró un beneficio mayor con la cirugía en los subgrupos de más riesgo; en términos de número de vasos, fracción de eyección y severidad de la isquemia; y con la angioplastia en los de menor riesgo con enfermedad multivaso (Mark 1994).

En los últimos años, y especialmente con la incorporación del stent y los nuevos antiagregantes plaquetarios; se ha experimentado un crecimiento de la angioplastia en enfermedad multivaso con buenos resultados. Sin embargo, dichos resultados están todavía limitados por la relativamente elevada recurrencia de nueva revascularización a medio plazo.

En la enfermedad multivaso se deberá tener en cuenta cada estenosis con posibilidad técnica de dilatación en el contexto de las demás, contando con la tasa de éxito de cada una, las posibles vías de colateralidad y sobre todo la repercusión que tendrá sobre la contractilidad ventricular si se produce una obstrucción aguda.

Idealmente la indicación de angioplastia coronaria en pacientes con enfermedad multivaso sintomática debería restringirse a

lesiones tipo A y B, con baja probabilidad de oclusión aguda, y previsión de revascularización completa.

Un subgrupo de pacientes que se podrían beneficiar de la angioplastia son aquellos con enfermedad aterosclerótica de 3 vasos y angina severa en los que la cirugía este contraindicada ó se considere de alto riesgo, considerando en este grupo lo más prudente, la dilatación del vaso responsable y diferir el resto de dilataciones. En estos casos el objetivo es el de conseguir una revascularización adecuada, que se define como el éxito de las principales lesiones abordadas, sin complicaciones y con alivio de la sintomatología.

La angioplastia coronaria en el contexto de la angina inestable controlada tiene unos resultados similares a la efectuada en pacientes estables (Stammen 1992). Cabe tener en cuenta que a pesar de un substrato anatómico desfavorable (placa activa, trombo intramural), los resultados de la angioplastia en pacientes con angina inestable refractaria a tratamiento médico son satisfactorios a corto plazo con una incidencia de nuevos procedimientos de revascularización a los 6 meses similar a la efectuada en contexto de estabilidad (Antoniucci 1996).

Actualmente continua siendo un tema de controversia cuando y qué pacientes con angina inestable deben ser sometidos a coronariografía y revascularización. El debate se centra en dos estrategias, la conservadora y la invasiva precoz. La estrategia conservadora en la que sólo se realiza coronariografía y revascularización miocárdica en aquellos pacientes con angina refractaria al tratamiento médico ó con criterios clínicos ó en pruebas no invasivas del mal pronóstico. Esta estrategia se fundamenta en los buenos resultados del tratamiento médico actual en el control de los síntomas y en la falta de evidencia definitiva sobre las ventajas pronósticas de la estrategia invasiva (Bethencourt 1999). Los partidarios de una estrategia invasiva precoz recomiendan la realización de coronariografía y revascularización percutánea independientemente del control de los síntomas. Su argumento consiste en que a pesar de un tratamiento óptimo, persiste un riesgo

alto de recurrencia de angina, infarto agudo de miocardio o muerte. En el estudio GUSTO IIb éstos eventos se observaron en el 10 % de los pacientes (GUSTO 1996). En situaciones de angina inestable refractaria al tratamiento médico es muy útil el tratamiento percutáneo de la lesión responsable, aún en pacientes con enfermedad multivaso, para así estabilizar al paciente y completar, si es necesario, en un segundo tiempo la revascularización completa. Las tablas III y IV resumen las indicaciones de la angioplastia coronaria según las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología.

**Tabla III. Angina inestable y enfermedad de 3 vasos**

---

## Clase I

Paciente no diabético con lesiones favorables y FE >50 %.

## Clase II

Diabético con lesiones favorables para ACTP y FE >50 %.

Lesiones favorables y FE >50%.

Si la oclusión de una de las lesiones tratadas durante la ACTP puede causar deterioro hemodinámico grave por disfunción ventricular izquierda.

## Clase III

Lesiones desfavorables par angioplastia coronaria.

---

**Tabla IV. Angina inestable con enfermedad de 1-2 vasos**

---

## Clase I

Enfermedad de 1-2 vasos que no incluye la descendente anterior proximal.

## Clase IIa

Enfermedad de 1-2 vasos cuando esta involucrada la arteria descendente anterior proximal.

Enfermedad de 1-2 vasos sin afectación de la descendente anterior proximal con lesiones poco favorables.

Preferencia del paciente al tratamiento médico.

## Clase IIb

Enfermedad de 1-2 vasos que están ocluidos crónicamente.

Si la oclusión de una de las lesiones tratadas durante la ACTP puede causar deterioro hemodinámico grave por disfunción ventricular izquierda.

## Clase III

Lesiones muy desfavorables ó con alto riesgo de complicaciones.

---

### 1.2.3. Angioplastia coronaria en el infarto agudo de miocardio

El tratamiento trombolítico ha demostrado su eficacia en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. Sin embargo, existen limitaciones importantes como son la falta de repermeabilización en un 20-30 % de los casos, estenosis residual, y una tasa de reoclusión precoz de alrededor del 20 %. Otra limitación importante es la imposibilidad de administrar el trombolítico a un determinado grupo de pacientes por presentar contraindicaciones clínicas. Esto ha llevado a buscar otras alternativas de perfusión como la ACTP en la fase aguda del infarto.

Existen cuatro modalidades de tratamiento del infarto agudo de miocardio mediante angioplastia coronaria:

1) *ACTP primaria*. Es la que se realiza sin administración previa de fibrinolíticos. Existen diversos estudios aleatorios que comparan la angioplastia primaria con fibrinólisis; con rt-PA ó estreptokinasa (Grines 1993, Zijlstra 1993); en los que se observa una reducción de la recurrencia de isquemia a los 6 meses, disminución de la tasa de reinfarcto, y de la mortalidad en los pacientes tratados con angioplastia *versus* fibrinolíticos. Estas diferencias son más importantes en los subgrupos de mayor riesgo: infarto agudo de miocardio anterior, edad avanzada e inestabilidad hemodinámica. En ambos grupos la rapidez de aplicación del tratamiento fue similar. La eficacia de la angioplastia primaria aumenta si se realiza en los primeros 60-90 minutos del diagnóstico; si el grupo de operadores es experimentado la tasa de éxito es >90 %.

2) *ACTP inmediata*. Consiste en administrar tratamiento fibrinolítico seguido de ACTP de forma sistemática. Se ha demostrado la ausencia de beneficio, y un aumento del número de complicaciones (hemorragias y hematomas en el punto de punción).

3) *ACTP de rescate*. Se realiza en los pacientes en los que el tratamiento fibrinolítico no consigue una repermeabilización de la arteria coronaria. Está indicada en el contexto de infarto agudo para salvar el miocardio en riesgo. Sin embargo, existe el problema de determinar con fiabilidad en que pacientes el tratamiento fibrinolítico no ha sido efectivo o se ha producido una reoclusión. Otra dificultad que se encuentra la

ACTP de rescate en el seno de un infarto agudo de miocardio, es la elevada tasa de reoclusión aguda. A pesar de ello, en el estudio GUSTO (1993) se evaluó el papel de la angioplastia de rescate en el infarto agudo de miocardio anterior; y se observó que aquellos pacientes en los que se realizaron una reperfusión mecánica exitosa presentaron una mayor fracción de eyección al esfuerzo y una menor incidencia de insuficiencia cardíaca.

4) *ACTP tardía*: Es la angioplastia que se realiza de forma rutinaria entre el primer y el séptimo día después del tratamiento fibrinolítico. El propósito de esta estrategia es reducir la estenosis residual, y prevenir con ello la reoclusión. Existen estudios diseñados para establecer el papel de la angioplastia tardía. En el TIMI study Group (1989), que se aleatorizó los pacientes asintomáticos a tratamiento conservador ó ACTP, no se observó diferencias significativas entre los dos grupos con respecto la tasa de mortalidad, reinfarto ó fracción de eyección. Así pues, en la actualidad la ACTP tardía queda reservada para aquellos pacientes que presenten angina ó se demuestre isquemia residual.

En la tabla V se enumeran las indicaciones de angioplastia en el infarto agudo de miocardio según las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología.

**Tabla V.** Angioplastia coronaria en el Infarto agudo de miocardio

---

Clase I
AIM de <12 horas de evolución siempre que se pueda realizar en < 90 min desde el diagnóstico y por un equipo experimentado.
Clase II
IAM con contraindicación para trombolisis.
IAM inmediatamente después de detectarse signos de alta sospecha de fracaso de la trombolisis con signos de isquemia persistente y que se pueda efectuar con rapidez.
IAM complicado con shock cardiogénico de <12 h.
Angina postinfarto.
Clase III
Angioplastia rutinaria tras trombolisis sin haberse evidenciado isquemia.

---

### 1.3. RESULTADOS DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA

La definición de éxito angiográfico tras la angioplastia coronaria es variable según los autores. Esta disparidad dificulta la comparación entre distintos estudios y grupos investigadores.

La Sociedad Española de Cardiología en el registro de ACTP consideraba que una angioplastia era exitosa cuando se obtenía una estenosis residual <50 %; en ausencia de complicaciones mayores (muerte, infarto o cirugía coronaria) durante la hospitalización (Mainar 1992). Sin embargo, los avances tecnológicos tras casi dos décadas de experiencia en ACTP con balón han demostrado unos porcentajes de éxito inicial de alrededor del 90%, una mortalidad <1 %, y necesidad de cirugía coronaria urgente < 3 %, así como una tasa de infarto agudo de miocardio <4%.

En la siguiente tabla se resumen los resultados de la angioplastia coronaria con balón de los estudios más representativos (Tabla VI):

**Tabla VI.** Resultados de la angioplastia coronario con balón en diversos estudios

	NHLBI-I	NHLBI-II	Ferguson	Bari
Año	1977-81	1985-86	1992	1989-92
Pacientes	1155	1802	591	915
Angina inestable, %	37	49	63	63
Enfermedad multivaso, %	25	53	--	100
Éxito angiográfico, %	68	91	89	88
Éxito clínico, %	61	78	84	80
Muerte, %	1,2	1	1,5	1,1
Infarto agudo, %	4,9	4,3	4,2	2,1
Cirugía urgente, %	5,8	3,4	3,2	6,3

El resultado de la angioplastia coronaria con balón depende fundamentalmente de factores relacionados con el paciente y de su anatomía coronaria. Así, se ha descrito que el resultado de la angioplastia esta relacionada con las características de las lesiones (Tabla VII).

**Tabla VII.** Resultado de la angioplastia según los diferentes tipos de lesiones

	Tipo A	Tipo B	Tipo
ACC/AHA, 1998	<85%	60-85%	<60%
Ellis, 1986-87	92%	B1: 84% B2: 76%	61%
Myler, 1990-91	99%	B1: 95% B2: 90%	90%

Los factores clínicos que se han relacionado con buen resultado de la angioplastia con balón son los siguientes: edad <70 años, sexo masculino, enfermedad de un vaso, fracción de eyección >40 %, angina estable y ausencia de historia de insuficiencia cardiaca. Por el contrario, se asocia un incremento del riesgo en los pacientes >70 años, enfermedad multivaso, diabetes mellitus, disfunción ventricular izquierda y angina inestable. El número de complicaciones en pacientes a los que se realiza una angioplastia aumenta cuando han recibido tratamiento fibrinolítico.

En resumen, la angioplastia coronaria es una alternativa eficaz tanto al tratamiento médico como al tratamiento quirúrgico. Sin embargo, la principal limitación es el fenómeno de reestenosis.

## 2. EL PROBLEMA DE LA REESTENOSIS

### 2.1. INTRODUCCIÓN

A pesar de las recientes innovaciones tanto mecánicas como farmacológicas que han mejorado el resultado inmediato de los procedimientos, la reestenosis es la mayor limitación en todas las técnicas de revascularización percutánea. El término de reestenosis ha sido aplicado simultáneamente para describir la hiperplasia neointimal en el sitio tratado o *reestenosis histológica*, para describir el desarrollo de estrechamiento luminal significativo o *reestenosis angiográfica*, y para describir la recurrencia de signos y síntomas de isquemia después de una angioplastia exitosa, o *reestenosis clínica*.

El proceso de reestenosis es un fenómeno fisiológico de reparación tisular secundario al daño producido durante la angioplastia. El inflado del balón ocasiona fisuración y fractura de la placa, así como denudación endotelial. La respuesta reparativa comporta un proceso de estrechamiento luminal que se produce con mayor o menor intensidad en todos los pacientes. Sin embargo, la cuantía de dicho estrechamiento es variable e impredecible hasta la fecha. No obstante, varios estudios han demostrado una relación con el grado de proliferación neointimal y con la severidad del daño intimal efectuado en la dilatación (Beatt 1992). Décadas después de la primera revascularización percutánea, la reestenosis continua siendo la mayor limitación del procedimiento y un gran problema tanto para los clínicos como para los científicos. Por ello, se desarrollan multitud de proyectos dirigidos a comprender la patogénesis de la reestenosis y su eventual prevención y tratamiento.

## 2.2. DEFINICIÓN ANGIOGRÁFICA DE REESTENOSIS

Unos de los obstáculos principales y más persistentes a la hora de abordar el tema de la reestenosis son la falta de acuerdo respecto a una definición angiográfica que permita disponer de una medida de la variación de la intensidad de la estenosis en el periodo evolutivo de una ACTP. En la tabla VIII se muestran las distintas definiciones empleadas en diferentes estudios clínicos (Serruys 1988, Nobuyoshi 1988, Holmes 1984, Leimgruber 1986). Cada definición permite una adecuada clasificación de la reestenosis para comparar grupos dentro de un estudio específico; pero debido a la diferencia de criterios entre definiciones los intentos por hacer comparaciones entre estudios resultan vanos. En la tabla VIII se describen las distintas definiciones de reestenosis que se han propuesto y en la figura 1 se muestra la tasa de reestenosis según la definición utilizada.

**Tabla VIII.** Definiciones angiográficas de reestenosis

---

*NHLBI 1 (Holmes):* Incremento >30% de la estenosis en el momento del seguimiento angiográfico con respecto a la inmediata tras la ACTP.

*NHLBI 2. (Holmes):* Estenosis < 50% inmediata post-ACTP que se incrementa hasta >70 % de severidad en el momento del seguimiento angiográfico.

*NHLBI 3 (Holmes):* Incremento de la estenosis en el momento del seguimiento hasta llegar a ser < 10 % de la que existía antes de la dilatación.

*NHLBI 4 (Holmes):* Pérdida de < 50 % de lo ganado tras la ACTP.

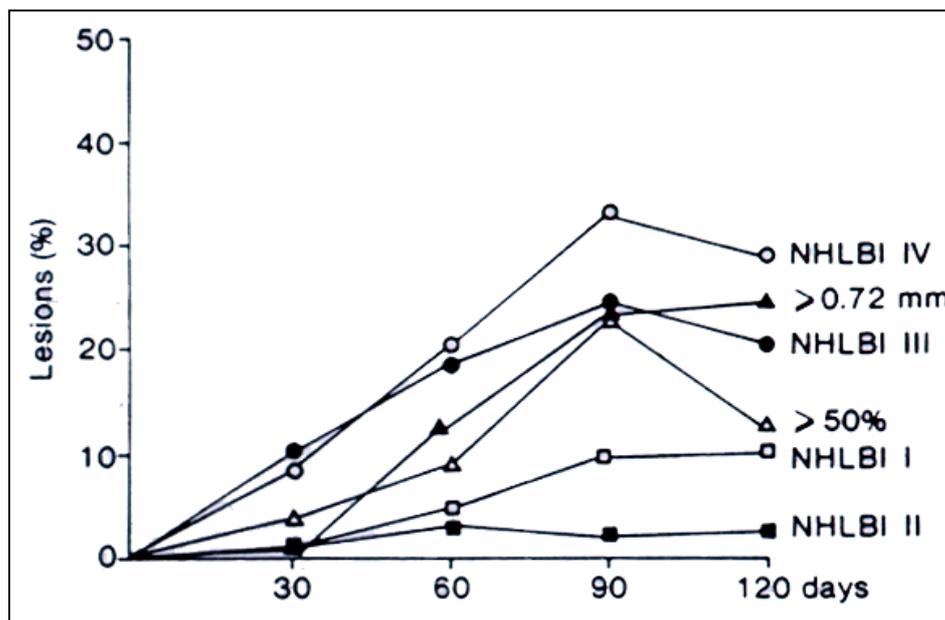
*DEFINICION 5 (Leimgruber):* Estenosis <50% inmediata post-ACTP que se incrementa hasta ser >50 % de severidad en el momento del seguimiento angiográfico.

*DEFINICION 6 (Nobuyoshi):* Deterioro en el momento del seguimiento angiográfico de > 0,5 mm en el diámetro luminal mínimo conseguido tras la dilatación.

*DEFINICIÓN 7 (Serruys):* Deterioro en el momento del seguimiento angiográfico de > 0,72 mm en el diámetro luminal mínimo conseguido tras la dilatación.

---

NHLBI 1, 2, 3 Y 4 son los criterios de reestenosis establecidos por el National Heart Lung and Blood Institute de EEUU.



**Figura 1.** Tasa de reestenosis dependiendo de la definición de reestenosis utilizada. Aunque hay una amplia variabilidad, la mayoría de reestenosis ocurren en el tercer mes.

Aunque existe un solapamiento entre las diferentes definiciones, no todos los pacientes que están incluidos en una definición lo están en las otras. A la hora de evaluar y comparar los resultados de los diferentes estudios clínicos, nos encontramos con la gran limitación de que cada uno ha utilizado diferentes definiciones y metodologías para la detección y definición de la reestenosis.

En el pasado, la evaluación de las cineangiografías para los estudios científicos se realizaba por estimación visual. Con este método existe una gran variabilidad intraobservador a la hora de valorar la gravedad de la estenosis angiográfica, especialmente en el rango medio (30-70%) de estimaciones de reestenosis. En general, la valoración visual sobrevalora la gravedad de la lesión entre un 15-50 % en comparación con los métodos cuantitativos. La angiografía coronaria cuantitativa asistida por ordenador es la técnica estándar empleada en la mayoría de los ensayos de investigación. Así pues, a pesar de los problemas en la definición y los métodos usados para determinar la reestenosis, la angiografía coronaria es esencial en el "manejo" de la reestenosis y el "end point" primario usado en

todos los estudios para conocer el impacto de las nuevas terapias contra la reestenosis.

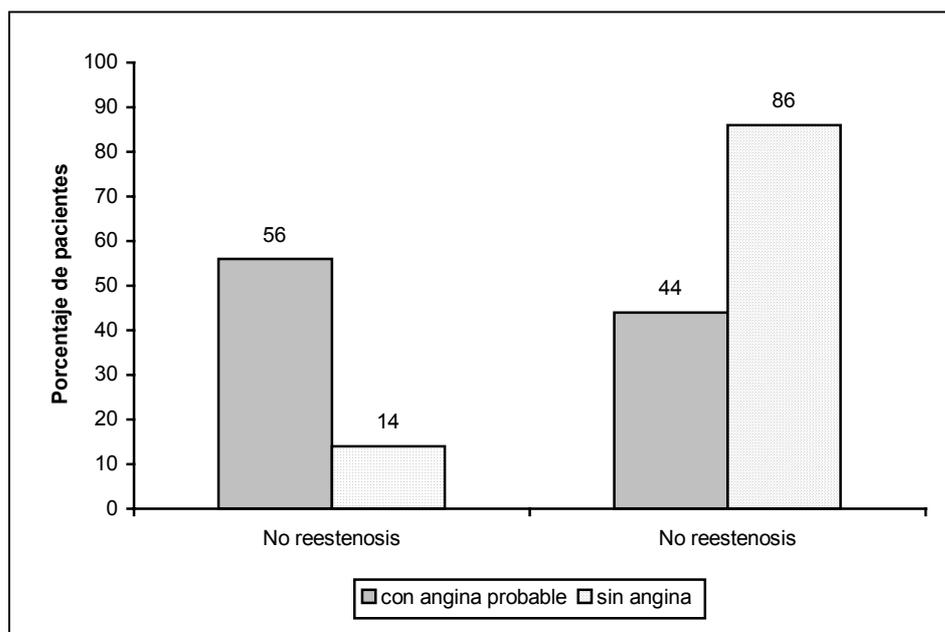
En la actualidad la definición de reestenosis más aceptada es la presencia de estenosis >50 % del diámetro luminal en el seguimiento angiográfico, medido por angiografía cuantitativa.

### **2.3. REESTENOSIS CLÍNICA**

La reestenosis se presenta en cierta medida en todos los individuos después de intervenciones coronarias. Debido a que la extensión del reestrechamiento angiográfico sigue una distribución normal, todas las definiciones angiográficas de reestenosis son arbitrarias, a menos que estén ligadas a parámetros clínicos. La recurrencia clínica de reestenosis coronaria se puede presentar como angina, prueba de esfuerzo positiva, infarto agudo de miocardio ó bien puede no dar lugar a síntomas. No existe una correlación estrecha entre la definición angiográfica de reestenosis y la situación clínica del paciente. Se ha observado en diversos estudios que la presencia ó ausencia de síntomas en el seguimiento tras una angioplastia tiene un valor limitado para detectar reestenosis angiográfica (Figura 2). La reestenosis esta presente en solo el 45-85 % de los pacientes sintomáticos; y presentan reestenosis angiográfica del 4-39% de los pacientes asintomáticos (Califf 1990), siendo el valor predictivo positivo medio de los síntomas por consiguiente moderado (67%). En diversos estudios recientes se utilizan una referencia compleja donde incluyen repetición de revascularización, infarto agudo de miocardio, y muerte. Si se recurre a está combinación de eventos adversos el índice de reestenosis clínica se aproxima a un 30 % (Ensayo EPIC).

En la práctica clínica para la detección de reestenosis se utiliza la prueba de esfuerzo. Si se obtiene una prueba negativa la probabilidad de reestenosis es baja (buen valor predictivo negativo). El valor predictivo de la prueba de esfuerzo está limitado por la elevada tasa de falsos positivos (prueba positiva en ausencia de reestenosis). Diversos estudios muestran que la sensibilidad de la prueba de esfuerzo convencional es del 54%, con una especificidad del 72% en la detección de reestenosis. Con la utilización de trazadores isotópicos la sensibilidad aumenta al 89 % pero la especificidad se reduce al 52 % (Hernández 1991). Debido a la imprecisión

de los signos clínicos y el bajo valor predictivo positivo de las pruebas de detección de isquemia, la angiografía coronaria se ha convertido en el “gold estándar” para la evaluación de la reestenosis. Además nos permite conocer el tipo de reestenosis y la existencia de progresión de enfermedad aterosclerótica.

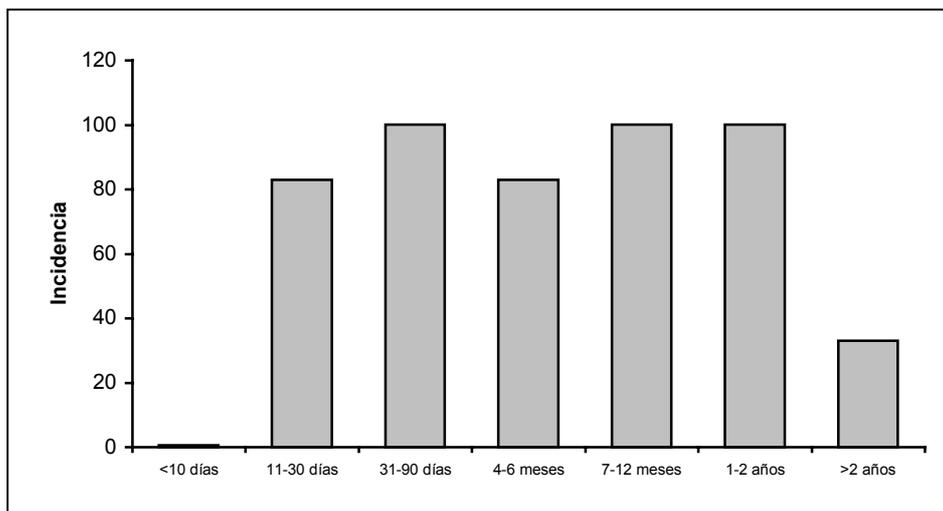


**Figura 2.** Relación entre reestenosis y síntomas. En el momento del seguimiento angiográfico los pacientes con angina probable, el 44% no mostraron reestenosis angiográfica.

#### 2.4. INCIDENCIA DE REESTENOSIS

Los estudios de seguimiento angiográfico han permitido conocer el tiempo de desarrollo de la reestenosis. Dos importantes estudios han evaluado de forma longitudinal el fenómeno de reestenosis mediante angiografía coronaria. Nobuyoshi y cols (1988) sometieron a angiografía secuencial a 229 pacientes al primer mes, 3, 6 y 12 meses de la realización de una angioplastia coronaria. Durante el primer mes el 11% de los pacientes evolucionaron a reestenosis. La mayoría de reestenosis ocurrieron dentro de los tres primeros meses ( $39\% \pm 6\%$ ), con un ligero incremento hasta los 6 meses ( $45\% \pm 6\%$ ). Estos mismos investigadores (1991) en estudios histológicos demostraron que la reestenosis es

predominantemente dentro de los 6 meses después de la angioplastia. (Figura 3).



**Figura 3.** Incidencia de proliferación intimal en pacientes fallecidos post-angioplastia. La incidencia acumulativa de reestenosis es máxima a los 6 meses.

En otro estudio seriado angiográfico, Serruys y cols (1989), en 342 pacientes observaron que la incidencia de reestenosis dependía de la definición utilizada. Sin embargo, para cada definición la mayoría de los casos de reestenosis ocurrían dentro de los tres primeros meses

Los hallazgos de que la mayor tasa de reestenosis ocurre dentro de los 6 primeros meses se basa en diferentes estudios con nuevas técnicas y estrategias que incluyen, además del balón, procedimientos tales como la aterectomía coronaria y el stent.

La definición de reestenosis utilizada es el factor más importante que influirá en la tasa de reestenosis. Otros factores que se relacionan con la tasa de reestenosis entre distintos estudios son variables clínicas (ej. presencia de enfermedad multivaso, angina inestable, oclusión); así como variables angiográficas (ej. dilatación en lesiones complejas ó en pequeños vasos).

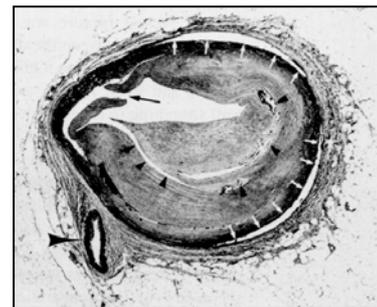
En series con un gran número de pacientes, la tasa de reestenosis es del 30 al 40 %. Así, en la serie de Nobuyoshi y cols, la reestenosis a los 6 meses en pacientes con enfermedad de un vaso fue del 48 %, siendo similar a la observada en la enfermedad multivaso. En un estudio aleatorio

con tratamiento antiplaquetario realizado en la Mayo Clinic (Chesebro 1989); la tasa de reestenosis, definida como pérdida del diámetro luminal mínimo  $>50\%$  de la ganancia postangioplastia, fue del 46%. En esta serie el seguimiento angiográfico fue correcto. Las pérdidas en el seguimiento son una de las causas más importantes de una elevada tasa de reestenosis. Se considera que para evitar sesgos, el seguimiento angiográfico debe realizarse en el 80% de los pacientes. Cabe mencionar, que estos estudios fueron publicados en la época pre-stent y que, además incluyeron un número elevado de enfermos con angina inestable, anatomía coronaria compleja y oclusiones totales; factores que están asociados a un aumento de reestenosis.

## 2.5. PATOGENIA DE LA REESTENOSIS

El tratamiento con balón de la aterosclerosis coronaria comporta la compresión de la placa con producción de fisuras, fracturas y pequeñas disecciones que se producen en los planos de menor grado de distensibilidad (Figura 4). Estas líneas de disección aumentan la luz efectiva del flujo arterial, se extienden por la íntima y llegan a penetrar hasta la media en los casos en los que se rompe la lámina elástica interna. Al mismo tiempo la capa media y la adventicia se distienden para acomodar el tamaño de la arteria a la del balón completamente inflado.

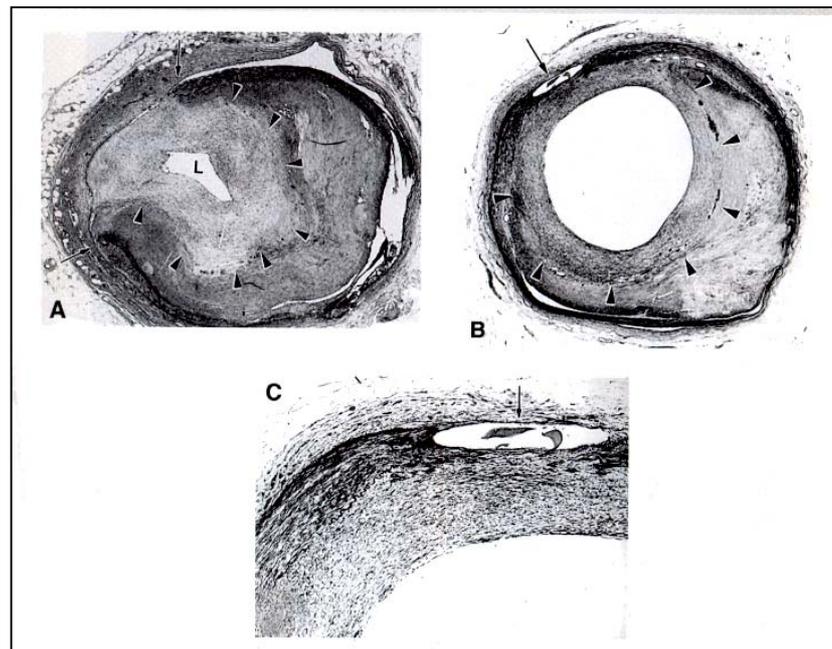
**Figura 4.** Corte de una arteria coronaria después de una angioplastia. Se observa una ruptura de la placa (flecha) y dehiscencia entre la media y la adventicia (flechas pequeñas). Asimismo, se puede observar que la placa arteriosclerótica tiene dos capas separadas por una calcificación, sugiriendo que su formación se realizó en dos periodos separados (flechas pequeñas negras).



El proceso de reparación en la pared arterial de este daño “controlado” producido por el inflado del balón, es lo que conduce a la reestenosis. Se caracteriza por una proliferación neointimal con migración de células musculares lisas desde la capa media a la íntima (Block 1981, Schwartz 1993) (Figura 5).

Sobre la base de los datos obtenidos de modelos experimentales y las evidencias en patología humana, observaciones angiográficas y de ecografía intravascular; la secuencia de sucesos que ocurren en la arteria y que caracterizan el proceso de reestenosis se puede dividir en tres fases:

1. Fase de retroceso elástico inicial, muy precoz, generalmente en las primeras 24 horas.
2. Una segunda fase de agregación plaquetar y formación de trombo que ocurre dentro de las primeras dos semanas.
3. Una tercera fase de activación celular, proliferación y formación de matriz extracelular, que generalmente dura de dos a tres meses (Figura 5).



**Figura 5.** Dos ejemplos de proliferación intimal en un paciente tratado con balón y otro tratado con stent. **A.** La angioplastia con balón fue realizada 12 meses antes de fallecer el paciente. Se observa proliferación intimal marcada y ruptura de la media (flechas). **B.** Angioplastia con implantación de stent Gianturco-Robin implantado hace 10 meses. Se observa proliferación circunferencial de la íntima. **C.** Magnificación de un strut del stent con media y neointima rica en células musculares lisas y matriz glicoproteica.

En los tres siguientes apartado se describe con mayor detalle las tres fases del proceso reestenótico post-angioplastia.

#### Fase I: Retroceso elástico.

La retracción elástica es una propiedad natural de los vasos intactos en respuesta a la distensión. El retroceso elástico sucede en los minutos-horas que siguen a la angioplastia con balón, como consecuencia de las propiedades elásticas de la pared vascular no dañada en respuesta a su sobredistensión. Diversos estudios han demostrado que este retroceso precoz de la pared aumenta la posibilidad de reestenosis. La pérdida de la luz del vaso >10% se asocia a una tasa de reestenosis del 73%. Por el contrario, cuando la pérdida de luz es <10 %, la tasa de reestenosis es de únicamente el 9 % (Rodríguez 1995).

La aparición de las endoprótesis coronarias (stent) ha resuelto prácticamente el problema del retroceso elástico puesto que al poseer una estructura rígida permite obtener una mayor ganancia luminal con un retroceso elástico mínimo ó inexistente ( Rodríguez 1995).

#### Fase II: Agregación plaquetar y formación de trombo.

El endotelio vascular juega un papel importante en la regulación del tono vasomotor, la trombosis y la inflamación mediante la liberación de sustancias vasoactivas. La lesión endotelial que ocasiona la angioplastia coronaria provoca la pérdida de éstas propiedades antitrombóticas, aumenta la secreción de factores procoagulantes (ej. trombina, factor tisular) y estimula la trombogénesis.

Uno de los factores principales en el proceso de formación del trombo es el desgarro de la lámina elástica interna y de la media por el balón. Ello provoca la liberación de los constituyentes de la pared y los componentes de la matriz extracelular al torrente sanguíneo, lo que ocasiona la liberación de las plaquetas y sus sustancias vasoactivas tanto endoteliales como intraplaquetarias (Tabla IX). Las plaquetas activadas liberan las sustancias almacenadas en sus gránulos alfa, que estimulan la vasoconstricción, la quimiotaxis y la activación de plaquetas vecinas. La agregación plaquetar activa la producción de numerosos factores que parecen ser los responsables de la estimulación de la migración y

proliferación de las células musculares lisas (Le Breton 1996, Lindner 1993). Además, las plaquetas agregadas aceleran la conversión de protrombina en trombina, la cual participa en la formación del trombo, la migración de monocitos y neutrófilos; y en la estimulación de la liberación de endotelina y factor tisular endotelial, que tienen efecto mitógeno sobre las células musculares lisas (Unterberg 1999).

**Tabla IX.** Parámetros relacionados con la proliferación intimal

- 
- Trombina
  - Tromboxano A<sub>2</sub>
  - Serotonina
  - Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)
  - Factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)
  - Factor transformador del B-crecimiento (TGF-B)
  - Factor de crecimiento de los fibroblastos básico (B-FGF)
  - Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
  - Interleuquina-1
  - Proteína quimiotáctica monocitaria-1 (MCP-1)
- 

PDGF: Potente mitógeno para células de origen mesénquimal.

La intensidad de la respuesta trombogénica depende del grado de daño vascular, del área de la superficie arterial expuesta y del tipo de sustrato. Estos parámetros condicionan a su vez la respuesta reparativa neointimal (Violaris 1996, Schwartz 1992).

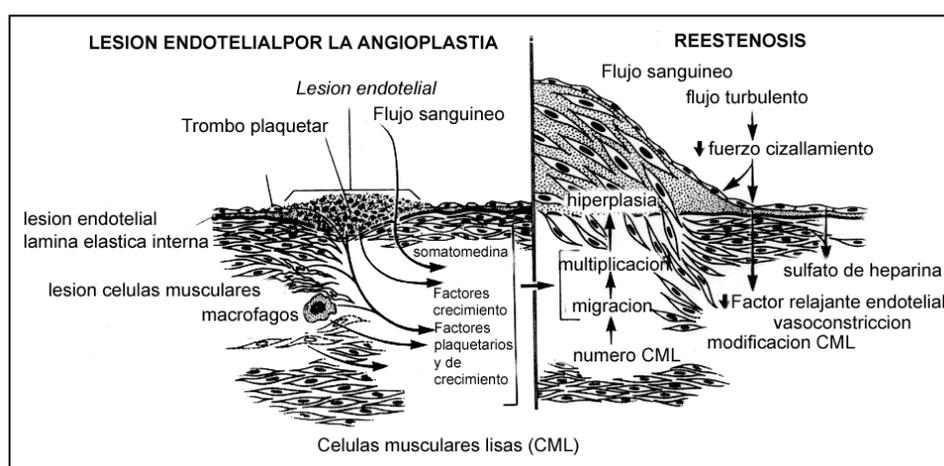
### Fase III: Activación de las células musculares lisas y síntesis de matriz extracelular

Esta fase final de la cicatrización vascular corresponde a la proliferación de células musculares lisas y la acumulación de matriz extracelular producida por las mismas. (Ueda 1991, Nobuyoshi 1991). Las células musculares de la media son activadas por los factores quimiotácticos anteriormente mencionados. Además, la distensión de la pared arterial es un potente estímulo para la activación y crecimiento de las células musculares lisas (Clowes 1989). Estas células una vez activadas sufren

una transformación fenotípica característica, pasan de una forma contráctil a una secretora, que es la responsable de la producción de la matriz extracelular (proteoglicanos), base de la hiperplasia intimal. Posteriormente, las células musculares lisas migran a través de fisuras en la lámina elástica interna hacia la íntima. El tiempo de duración de ésta migración hacia la íntima no se conoce. Existen pocos estudios que identifiquen las moléculas implicadas en este proceso. La migración celular probablemente se inicia con el reconocimiento de proteínas de la matriz extracelular por los receptores de adhesión de superficie celular conocidos como integrilinas. Estudios experimentales han demostrado que el bloqueo de las integrilinas inhibe la migración de las células musculares lisas (Rvoslahti 1991, Hynes, 1992).

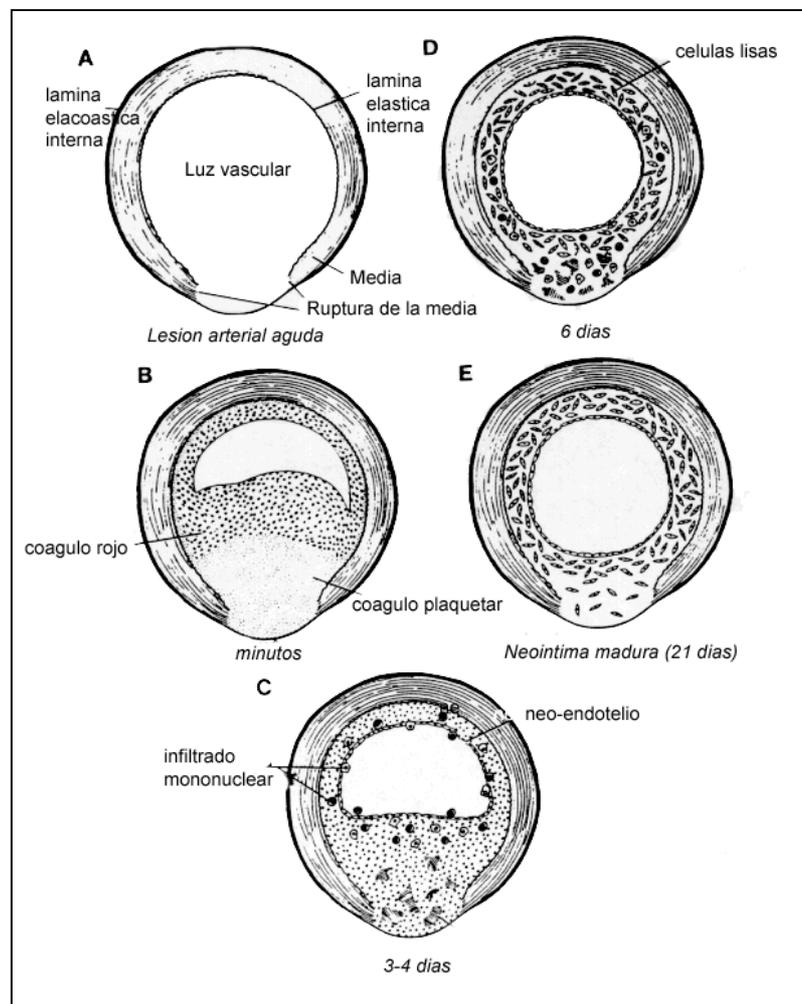
Existen dos teorías para explicar el fenómeno migratorio celular.

1) Teoría de Emory o “extrínseca” donde el papel del trombo es relativo y lo fundamental es la proliferación incontrolada de células musculares lisas de la capa media en el segmento dilatado (Lui 1989). La angioplastia causa desendotelización y lesión en la lámina elástica interna, así como de la túnica muscular promoviendo la formación de trombo plaquetar y liberación de factores de crecimiento que estimulan la migración y multiplicación de las células musculares lisas. Asimismo, los flujos turbulentos provocan fuerzas de cizallamiento que favorecen la hiperplasia intimal y vasoconstricción del lecho distal (Figura 6).



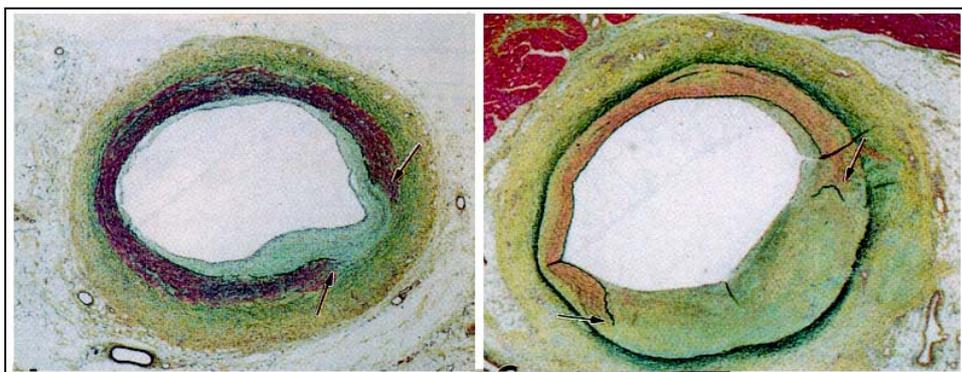
**Figura 6.** Teoría de Emory sobre la reestenosis. Ver texto.

2) La otra teoría "intrínseca", elaborada por la Mayo Clínic enfatiza el papel del trombo intraluminal. Según este grupo el proceso de reestenosis se produciría en 3 fases (Schwartz 1992). Una fase trombótica, otra de reclutamiento celular y por último una fase proliferativa. En el interior del trombo se produce un fenómeno de colonización de elementos celulares procedentes del torrente sanguíneo, que se transforman en células musculares lisas por el estímulo de mitógenos y factores de crecimiento diversos, con síntesis de matriz intercelular. La matriz extracelular junto con el trombo reorganizado reducen la luz coronaria (figura 7).



**Figura 7.** Teoría de la Mayo Clínic sobre reestenosis. La lesión arterial ocasiona una trombosis aguda, coágulo plaquetar y rojo, reendotelización del coágulo, e infiltrado mononuclear. Finalmente, a los 6 días aparecen las células musculares lisas. A los 21 días la neointima está completamente formada con reabsorción del trombo y síntesis de matriz extracelular.

Se ha demostrado que cuanto más profundo y extenso es el daño efectuado sobre la pared arterial, se producen y liberan más cantidad de factores de crecimiento, y en consecuencia la respuesta proliferativa neointimal es más intensa (Santoian 1992, Schwartz 1992) (Figura 8).



**Figura 8.** Imagen de la izquierda. Se observa una mayor cantidad de neointima en el arco de media roto (flechas). Imagen de la derecha. Muestra como la respuesta neointimal es proporcional a la severidad de la lesión de la pared arterial.

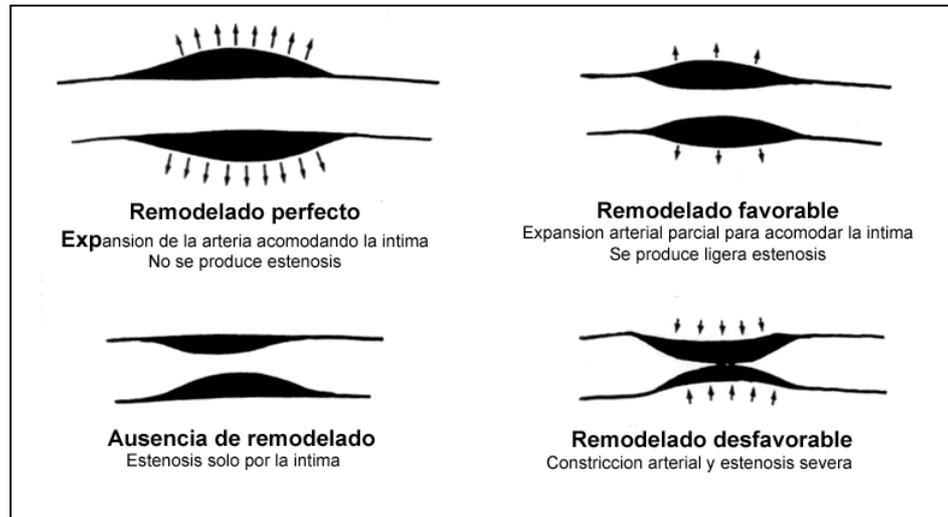
## 2.6. REMODELADO ARTERIAL Y REESTENOSIS.

Se define remodelado a los cambios que se producen en el tamaño del vaso a los pocos meses de realización de una angioplastia coronaria. Estos cambios fueron definidos por Mintz y cols (1995) mediante ecocardiografía intravascular. En términos de preservación de la luz arterial, el remodelado arterial puede ser favorable (adaptativo) ó desfavorable (patológico).

El *remodelado perfecto* sería aquel en que el área del vaso se expande en igual o mayor medida que el área de hiperplasia intimal sin producirse pérdida de la luz del vaso. El *remodelado favorable* ocurre cuando la expansión del vaso compensa solo parcialmente el crecimiento intimal, produciendo una ligera disminución del diámetro luminal. El *remodelado desfavorable* ó patológico ocurre cuando no existen cambios en el tamaño de la pared arterial ó aparece una constricción del vaso con la proliferación de la íntima e importante disminución de la luz arterial (Figura 9).

Así pues, el estrechamiento de la luz vascular después de una angioplastia coronaria depende del remodelado y del crecimiento intimal.

En el caso de remodelado constrictivo el estrechamiento será mayor que cuando se produce únicamente proliferación intimal (Schwart 1998).



**Figura 9.** Tipos de remodelado arterial después de una angioplastia.

Mintz y cols (Circulation 1995), confirmaron la presencia e importancia del remodelado en la reestenosis en humanos. Estudiaron con ecocardiografía intravascular a 209 pacientes inmediatamente después de la angioplastia y a los 5 meses del seguimiento. Dichos autores observaron un remodelado patológico ó constrictivo en el 78% de las lesiones y un remodelado favorable ó expansivo en el 22 % restante. Las lesiones que mostraron un incremento del área del vaso a pesar de una proliferación intimal mayor, la tasa de reestenosis fue menor que en los casos que el área del vaso disminuyó (26% vs 62%).

En otro estudio (Di Mario 1995), mediante ecografía intravascular en el que se analizaron los cambios producidos en el tamaño del vaso y la luz del vaso, se observó que el remodelado arterial es el mecanismo dominante de la pérdida de luz tardía. Estudios posteriores han demostrado que el remodelado arterial se limita con la implantación de stent. En estos pacientes la causa principal de reducción de la luz vascular es la proliferación intimal intra-stent (Dussailant 1995, Hoffmann 1996, Mehran 1996).

## 2.7. MODELOS ANIMALES DE REESTENOSIS

En investigación se han utilizado diferentes modelos animales de restenosis: rata, conejo, cerdo. De todos los modelos utilizados el porcino ofrece ciertas ventajas: los cerdos tienen coronarias fácilmente accesibles, la circulación coronaria es parecida a la humana, y tienen un sistema de coagulación y un metabolismo lipídico parecido a los humanos. Histológicamente la diferencia mayor se encuentra a nivel de la adventicia, que es rica en fibras elásticas en los cerdos, y en humanos predomina las fibras de colágeno. Se ha observado que tras la angioplastia los cerdos desarrollan tanto a nivel carotídeo como coronario hiperplasia intimal aún en ausencia de concentraciones elevadas de colesterol. Tal como se ha comentado previamente, en el modelo porcino se observó que el trombo local podría desempeñar un papel importante para probar diferentes terapias antes del empleo en humano (Schwartz 1992).

Los modelos experimentales son útiles para estudiar los mecanismos fisiopatológicos de la reestenosis. Asimismo, son eficaces para evaluar distintas terapéuticas dirigidas a disminuir la reestenosis. Con este fin se han utilizado distintos fármacos tales como corticoides, colchicina, somatostatina, hipolipemiantes, agentes antineoplásicos e inhibidores de la angiotensina, que se han mostrado eficaces en reducir la respuesta neoproliferativa en el animal de experimentación. Sin embargo, éstos buenos resultados no se han observado en el hombre. Se han argumentado diversas razones que podrían explicar estas diferencias: 1) la respuesta fisiopatológica al daño arterial puede ser diferente en los animales; 2) las dosis de fármacos efectivos en animales no sean las mismas que en los humanos; y 3) la utilización en modelos animales de arterias periféricas, como arteria ilíaca y carótidea, que son vasos elásticos; por el contrario, las arterias coronarias son vasos predominantemente musculares (Schwartz 1992).

## 2.8. FACTORES PREDICTIVOS DE LA REESTENOSIS

La evaluación clínica de la reestenosis debe iniciarse para identificar ó conocer que pacientes tienen factores de riesgo asociados a reestenosis. En la literatura reciente se han asociado con la reestenosis numerosas variables clínicas, anatómicas y del procedimiento.

### **Factores clínicos relacionados con la reestenosis.**

En la tabla X se enumera diferentes factores clínicos que han sido asociados con un incremento del riesgo de reestenosis (Fanelli 1990).

**Tabla X.** Factores clínicos asociados a reestenosis

---

Sexo masculino
Fumador activo
Angina inestable
Diabetes mellitus
Hipercolesterolemia

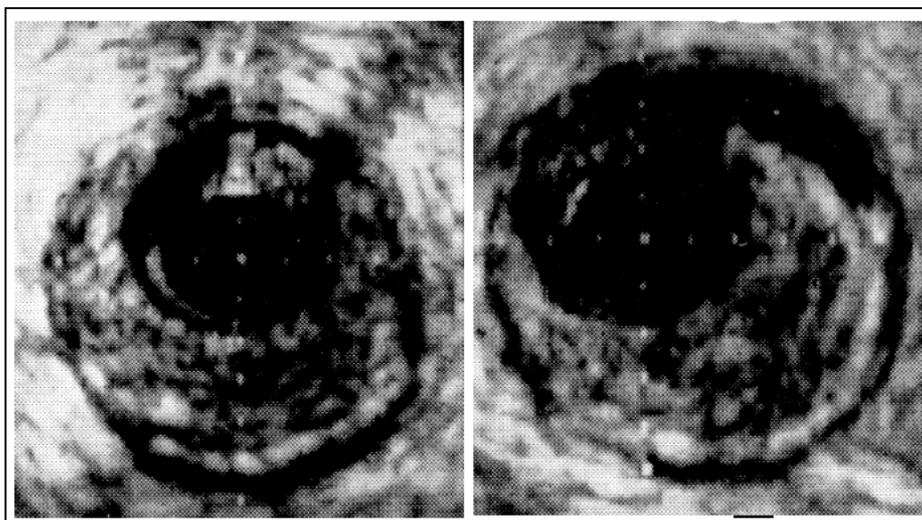
---

En el momento actual únicamente dos factores de riesgo relacionados con el paciente poseen claros efectos sobre la reestenosis: la diabetes mellitus y la angina inestable. Varios estudios demuestran que el riesgo relativo de reestenosis entre diabéticos es aproximadamente 1,3 veces mayor que en los no diabéticos (Lambert 1988, Myler 1987). De forma similar, se ha observado una asociación entre la angina inestable y reestenosis. Por el contrario, existen estudios contradictorios en relación con el sexo masculino, hipercolesterolemia y tabaco con la reestenosis. Algunos autores han observado un mayor riesgo de reestenosis con la edad avanzada.

### **Factores relacionados con las características de la lesión.**

Varios factores morfológicos se han asociado a un riesgo elevado de reestenosis (ver tabla XI, en la página siguiente) (Fanelli 1990). Diversos estudios han identificado una relación entre la presencia de oclusión total y/ o estenosis severa previa a la angioplastia y reestenosis. Asimismo, se ha relacionado con la dilatación de lesiones largas, excéntricas, de

localización proximal, calcificadas y bifurcadas (Figura 10). La localización más frecuente es la arteria descendente anterior.



**Figura 10.** En la imagen izquierda se observa una placa excéntrica por ecografía intravascular. En la imagen derecha puede verse la disección que abarca prácticamente todo el arco de la placa. Estas placas excéntricas se han asociado a reestenosis.

**Tabla XII.** Factores morfológicos relacionados con reestenosis

---

Oclusión total del vaso.
Severidad de la lesión previa ACTP.
Lesiones en la arteria descendente anterior.
Lesiones excéntricas.
Lesiones proximales.
Lesiones bifurcadas.
Lesiones calcificadas.
Longitud de la lesión > 10-15 mm.
Enfermedad aterosclerótica difusa.
Injertos de vena safena.

---

La angioplastia de los injertos de vena safena también se han asociado a un mayor riesgo de reestenosis. Aunque su incidencia varía dependiendo del lugar dilatado, si se realiza en la anastomosis proximal la frecuencia de reestenosis es del 50%, por el contrario en la anastomosis distal es del 20 % (Jones 1983, Dorros 1983).

**Factores relacionados con el procedimiento**

Está aceptado que la severidad de la estenosis residual tras una angioplastia coronaria se correlaciona con el riesgo de reestenosis. En el estudio M-Heart (Hirshfeld 1991) con un índice de seguimiento angiográfico del 74 %, se observó que las lesiones con estenosis residual >21% presentaron un índice de reestenosis significativamente más alto que las lesiones con estenosis post-ACMP <21 %. La ausencia de una pequeña y localizada disección intimal tras la ACMP, ha sido asociada con un aumento de la tasa de reestenosis (Guiteras 1987, Leimgruber 1985). Asimismo, en el estudio de Montreal, Guiteras y cols mostraron que una disección intimal larga estaba asociada con una alta tasa de reestenosis.

La relación entre tamaño de balón y el tamaño del vaso con reestenosis fue estudiada por Roubin y cols (Circulation 1988). Estos autores efectuaron un estudio aleatorio en 336 pacientes según el tamaño del balón utilizado fuera mayor o menor del diámetro luminal de referencia. La tasa de reestenosis fue similar en ambos grupos; se encontraron mayor número de complicaciones agudas en el grupo de diámetro de balón mayor al tamaño del vaso.

## 2.9. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PARA REDUCIR LA REESTENOSIS

Se han realizado numerosos estudios experimentales y clínicos en los que se han evaluado una amplia variedad de agentes terapéuticos en un intento de desarrollar terapias eficaces para prevenir ó reducir la reestenosis (Tabla XII) (Paranandi 1994). Sin embargo, no se ha demostrado de manera concluyente en ningún estudio clínico a gran escala que ninguna terapia farmacológica oral ó endovenosa reduzca de forma importante la reestenosis.

TABLA XII. Objetivos biológicos y agentes terapéuticos estudiados en la reestenosis

---

### Formación de trombo

#### *-Inhibidores plaquetarios*

Aspirina  
Ticlopidina  
Dipiridamol  
Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa

#### *-Anticoagulantes*

Heparina  
Hirudina  
Warfarina  
Heparina de bajo peso molecular

#### *-Inhibidores de la vasoconstricción*

Bloqueantes de los canales del calcio  
Antagonistas del tromboxano  
Prostanoides  
Antagonistas de la serotonina

### Remodelación vascular

#### *-Inhibidores de la proliferación y migración celular*

Colchicina Inhibidores de la ECA  
Antagonistas del PDGF  
Angiopeptina  
Enoxaprin

#### *-Agentes antiinflamatorios*

Esteroides  
AINES

#### *-Agentes alteradores de los lípidos*

Aceites de pescado  
Inhibidores de la reductasa de la HMG Co-A

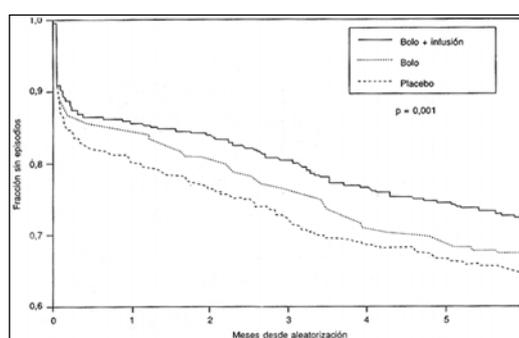
---

ECA:Enzima convertidor de la angiotensina; PDGF:Factores de crecimiento derivados de las plaquetas.

La ticlopidina ó el clopidogrel asociados a la aspirina ha comportado en pacientes sometidos a angioplastia coronaria, con ó sin stent, una importante reducción de la trombosis aguda, reducción de la estancia hospitalaria, así como un efecto beneficioso sobre la reestenosis. Estos fármacos interfieren la activación de las plaquetas mediada por ADP. También se ha sugerido que pueden reducir la agregación plaquetaria mediada por la trombina y reducir los niveles de fibrinógeno. En la actualidad la doble antiagregación plaquetaria se realiza en todos los pacientes a los que se ha implantado un stent.

Una mención especial requiere la reciente incorporación en la estrategia terapéutica para prevenir la reestenosis los agentes antiplaquetarios inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa. EL abciximab inhibe de forma eficaz las plaquetas independientemente del tipo de intervención coronaria. Estos fármacos han demostrado una reducción en la incidencia de complicaciones agudas isquémicas en la angioplastia de alto riesgo. En el ensayo EPIC (1994), utilizando el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal murino c7E3, inhibidor de los receptores de la glucoproteína IIb-IIIa (abciximab), se observó una reducción del 37 % en la incidencia de episodios agudos isquémicos a los 30 días. Además se observó que a los 6 meses de seguimiento, los pacientes que recibieron el c7E3 presentaron menos episodios adversos (21%) relacionados con la reestenosis, y una menor necesidad de revascularización (Figura 11). Los efectos beneficiosos parece que son más acusados en los pacientes con elevación sérica de troponina T. Estudios recientes han sugerido que determinadas subgrupos de pacientes, como diabéticos, stent en vasos de pequeño calibre, stent largo ó múltiple implantación de stent, pueden beneficiarse de la administración de éstos fármacos al reducir la tasa de reestenosis comparado con placebo.

**Figura 11.** Curvas de Kaplan-Meier libre de eventos cardíacos en los pacientes incluidos en el ensayo EPIC. Se observó una reducción de los eventos en los pacientes que recibieron c7E3 en bolus e infusión en comparación con bolus solo o placebo (Topol)



## 2.10. DISPOSITIVOS MECÁNICOS PARA REDUCIR LA REESTENOSIS

El efecto beneficioso de la angioplastia se obtiene al aumentar la luz del vaso coronario mediante inflado del balón a expensas de ocasionar fracturas y aplastamiento de la placa arteriosclerótica contra la pared arterial, así como disecciones ó fisuras de la capa intimal y distensión de la capa media. Con ello se consigue normalmente un aumento de la luz vascular pero generalmente con una geometría endoluminal irregular y en ocasiones subóptima (Tenaglia 1994). Por otro lado, el daño tisular ocasionado desencadena una respuesta proliferativa de reparación que contribuye a la reestenosis del vaso. Así pues, la eficacia de la angioplastia está limitada por diversos factores: la obtención de una luz inadecuada, el riesgo de oclusión aguda, y reestenosis a largo plazo. Asimismo, a éstos factores se deben añadir la imposibilidad de abordar determinadas lesiones. Debido a éstas limitaciones, además de la mejoría de las características del catéter-balón de angioplastia, se han desarrollado multitud de dispositivos con el fin de mejorar los resultados primarios y prevenir la reestenosis. En general, éstos dispositivos se basan en la extracción de la placa aterosclerótica (aterectomía), el corte longitudinal y radial “controlado” de la placa (*cutting balloon*), la disolución del tejido (láser), y en la prevención del retroceso elástico y tratamiento de complicaciones tales como la disección (stent).

### 2.10.1. Aterectomía

Según el mecanismo de acción existen tres de tipos sistemas de aterectomía: el catéter de extracción transluminal, el aterotomo de Simpson y el rotablator.

**Aterectomía de extracción.** El catéter de extracción transluminal (**CET**) consiste en un tubo flexible con dos cuchillas en su extremo distal y un sistema de succión por vacío. Así pues, el mecanismo de acción es por resección de la placa y aspiración simultánea de los fragmentos de la placa arteriosclerótica cortados. El CET se sitúa proximal a la lesión y tras activar el motor que produce la rotación de las cuchillas y el mecanismo de aspiración, se avanza el sistema a través de la lesión. Puesto que la disección coronaria es una complicación frecuente (Popma 1992), con esta técnica habitualmente se persigue la reducción del tamaño de la placa sin intentar obtener un diámetro luminal óptimo. Posteriormente, se suele

optimizar el resultado angiográfico ó completar la angioplastia con un balón convencional. En general, el CET esta indicado en lesiones complejas obstructivas, irregulares, ulceradas y con material trombótico ó friable; las cuales suelen ubicarse en injertos de vena safena de larga evolución (Moses 1993). El riesgo de complicaciones agudas es mayor cuando se emplea en arterias coronarias nativas y en pacientes con infarto agudo de miocardio (O'Neill 1992). Aunque el CET extrae la placa, tampoco a conseguido reducir la tasa de reestenosis a largo plazo debido a que produce mayor daño vascular que el balón, y con ello una mayor respuesta proliferativa de reparación. En la actualidad su uso está prácticamente limitado a lesiones muy seleccionadas.

**Aterectomía de Simpson.** El aterotomo de Simpson consiste en un cilindro metálico rígido con una apertura lateral en cuyo interior hay una cuchilla circular que permite un movimiento rotatorio mediante un motor; y otro longitudinal, que se realiza manualmente con el objetivo de cortar la placa (Simpson 1988). El material obtenido se recoge y almacena en el cono distal del cilindro evitando así la embolización distal. En general, las lesiones que se abordan con éste sistema son proximales, excéntricas y en vasos con aceptable calibre. Las características del sistema no permiten su utilización en lesiones distales, largas, con un diámetro pequeño, ni en trayectos tortuosos ó angulados. En diversos estudios multicéntricos y aleatorios, que compararon los resultados de la aterectomía con el balón; se observó que aunque la aterectomía conlleva un mayor aumento inicial de la luz del vaso comparado con el balón, la tasa de éxito primario es inferior con la aterectomía (82% vs 94%), el número de complicaciones durante el procedimiento es más elevado (11% vs 5%), y la tasa de reestenosis a largo plazo es similar (50% vs 57%). En la actualidad el efecto beneficioso en reducir la tasa de reestenosis todavía no se ha demostrado.

**Aterectomía rotacional.** El *Rotablator* consiste en una oliva ó fresa con diminutos cristales de diamante en su mitad distal que proporcionan una superficie rugosa y cortante (Stertzer 1993). La oliva se hace rotar a alta velocidad, y simultáneamente se avanza manualmente a través de la lesión varias veces hasta conseguir una luz amplia y homogénea. El mecanismo de acción es por abrasión ó pulverización de la placa

aterosclerótica al girar la oliva a alta velocidad. Esta técnica se ha mostrado eficaz en determinadas situaciones en que la ACTP convencional ha fracasado (ej. imposibilidad de pasar el balón ó no poder dilatar la lesión), así como en lesiones consideradas difíciles para el balón, tales como las muy calcificadas, las que afectan a un segmento largo y aquellas localizadas en los ostium ó zonas tortuosas. No es infrecuente el uso de varias olivas con tamaños crecientes y/o completar la angioplastia con un balón. Las micropartículas que se producen durante la aterectomía rotacional se dirigen al territorio capilar donde son absorbidas por el sistema retículo endotelial. Aunque en ocasiones pueden embolizar en pequeños vasos distales y provocar un fenómeno de “no reflujo” y microinfartos. Otra posible complicación es el espasmo coronario secundario al trauma mecánico, que suele ser transitorio y sin repercusiones clínicas. La producción de pseudoaneurismas coronarios es poco frecuente y esta relacionado con el empleo de olivas de gran tamaño ó cuando se tratan lesiones largas ó con gran cantidad de placa. En lesiones trombóticas y friables, frecuentes en los injertos venosos, está técnica no esta indicada por el riesgo de embolias distales. El éxito del procedimiento es de aproximadamente el 90%. Sin embargo, la tasa de reestenosis es muy similar al obtenido con la angioplastia convencional. En la actualidad las lesiones que pueden beneficiarse del Rotablator es <5% de las indicaciones de ACTP.

La incorporación de la ecografía intravascular permite definir las características de la placa y así seleccionar las lesiones susceptibles de beneficiarse de la aterotomía, y así conseguir mejorar los resultados inmediatos, evitar las complicaciones agudas y reducir la tasa de reestenosis.

Tanto la angioplastia convencional como las técnicas anteriormente mencionadas, proporcionan una elevada tasa de éxito primario pero a expensas de un daño vascular importante. Ello induce una respuesta proliferativa de reparación proporcional al daño ocasionado que conduce a la reestenosis tardía.

### **2.10.2. Angioplastia térmica**

La angioplastia térmica surgió como un intento de eliminar la placa aterosclerótica en vez de comprimirla como ocurre con la angioplastia

convencional, y así, en teoría reducir las complicaciones agudas y retroceso elástico. Sin embargo, debido al importante daño vascular e intensa necrosis coagulativa de la capa media por el efecto térmico sobre la pared arterial la tasa de reestenosis es elevada.

### **2.10.3 Láser**

El *láser* basa su efecto en la disolución de la placa aterosclerótica por un efecto térmico, siendo una forma de energía electromagnética producida por radiaciones de microondas, cuya longitud de onda esta dentro del espectro luminoso ó infrarrojo. El láser de baja energía no produce respuesta térmica y los efectos son producidos por radiación. En general, el láser en el árbol coronario tiene importantes limitaciones debido a la elevada incidencia de complicaciones (disección arterial, perforación coronaria, espasmo coronario y trombosis). En la mayoría de casos se precisa una angioplastia convencional adicional y la tasa de reestenosis es mayor que con el balón convencional (Litvack 1988, Spears 1990, Reeder 1992). Por ello, aunque inicialmente existió un gran entusiasmo con dicha técnica, en la actualidad está limitado al terreno de la investigación y su desarrollo.

### **2.10.4. Radiofrecuencia**

La angioplastia térmica con *radiofrecuencia* que combina un inflado a bajas atmósferas con la emisión de calor; parece ofrecer en estudios preliminares recientes mejores resultados que el láser (Resing 1992, O'Neill 1992). Ello probablemente se debe a que se consigue la fusión térmica de las capas tisulares con aproximadamente la mitad de temperatura que utiliza el láser. La tasa de reestenosis parece disminuir al ocasionar menos daño vascular que con el láser. Sin embargo, se precisan estudios aleatorios en un mayor número de enfermos para confirmar estos resultados.

### **2.10.5. Cutting balloon**

El balón de corte incorpora 3-4 microcuchillas metálicas alineadas sobre su eje longitudinal. Al inflar el balón provocan una ruptura controlada de la placa, y por tanto menor daño arterial. Se ha sugerido que su efecto beneficioso sobre la reestenosis se basa en que la pérdida tardía es menor que con otros dispositivos que provocan “debulking” de la placa. El ensayo multicéntrico español (Goicolea 1997) que comparaba esta técnica con el

balón convencional, mostró una menor tasa de reestenosis angiográfica con el balón de corte. En cambio, no hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a los resultados clínicos. En otro estudio, donde se trataron lesiones mayoritariamente tipo A y B (Martí 2000), se observó que el porcentaje de estenosis post-cutting balloon es un factor determinante de reestenosis binaria. La pérdida tardía se relacionó con el diámetro luminal mínimo post-procedimiento. Sin embargo, el stent ha desplazado al cutting balloon en la prevención de la reestenosis, puesto que, además de prevenir las posibles complicaciones agudas post-angioplastia, evita la pérdida tardía de la luz del vaso. Actualmente, el cutting balloon se utiliza principalmente para el tratamiento de la reestenosis in-stent. El estudio aleatorio RESCUT (balón *versus* cutting) proporcionará mayor información de la eficacia de esta técnica en el tratamiento de la reestenosis in-stent.

## 2.11. PROTESIS INTRACORONARIA

La prótesis intracoronaria ó *stent* ha comportado un gran avance en el campo del intervencionismo coronario. La mayoría de modelos consisten en un tubo de acero inoxidable cuya función es servir de andamiaje de la pared arterial, lo que fija el segmento arterial dilatado y optimiza la geometría luminal. De todos los nuevos dispositivos de revascularización percutánea, el stent es sin duda el que más impacto ha producido en el mundo de la cardiología intervencionista, y está cambiando las indicaciones, estrategia y resultados del intervencionismo coronario.

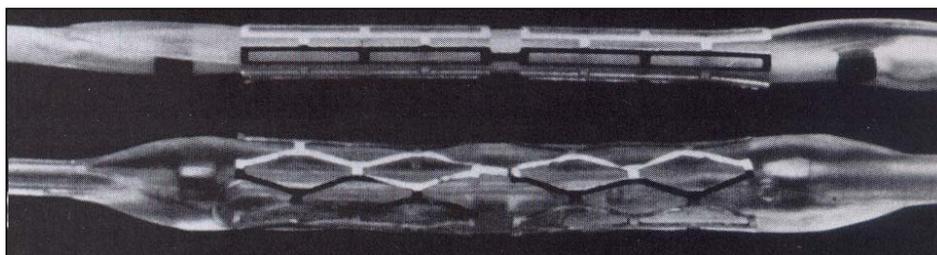
Charles Dotter en los años sesenta sugirió que la utilización de estructuras rígidas intravasculares para “entablillar” las arterias dilatadas optimizaría su reparación y su permeabilidad a largo plazo. No obstante la implantación coronaria de stents no fue viable hasta mediados de los ochenta al desarrollarse nuevos sistemas de implantación con catéteres. El stent fue utilizado por primera vez por Sigwart en Lausana (Suiza) en 1986, y por Roubin y Schwartz en 1987 en los EEUU.

Al inicio de los noventa la experiencia inicial con el stent no fue muy favorable, debido a dificultades técnicas de la implantación y a la existencia de una alta tasa de oclusión aguda y de complicaciones hemorrágicas, derivadas del régimen de anticoagulación utilizado. Posteriormente la experiencia con el stent fue mejorando progresivamente. La publicación en 1994 de los estudios aleatorios BENESTENT y STRESS en los que se comparaba la angioplastia convencional con el stent Palmaz-Schatz en lesiones de novo respaldaron y favorecieron la expansión del stent. En ambos estudios quedó reflejado que el stent reducía el número de muertes, infartos de miocardio y nuevas revascularizaciones. Asimismo, redujo la tasa de restenosis en las lesiones coronarias de novo (32% *versus* 18%). No obstante la oclusión aguda y las complicaciones vasculares asociadas a la anticoagulación agresiva seguían siendo un problema.

La incorporación de la ecografía intravascular en el laboratorio de hemodinámica puso de manifiesto la falta de aposición del stent a la pared vascular como consecuencia de una implantación con presiones bajas. La

implantación del stent a presiones superiores a la nominal (>12 atmósferas) redujo de forma importante la tasa de oclusión aguda.

El stent Palmaz-Schatz fue el primero que se comercializó. Su principal inconveniente era la rigidez y es que se debía de montar sobre el balón de angioplastia (Figura 12). En diversos estudios, con la implantación de éste stent, se evidenció un número menor de complicaciones isquémicas agudas y una disminución de la tasa de reestenosis en relación con la angioplastia convencional (Serruys 1994, Fischman 1994).



**Figura 12.** Stent de Palmaz-Schatz. Imagen superior: Stent una vez montado sobre el balón. Imagen inferior. Expansión del stent al inflar el balón. Se observa dos estructuras tubulares unidas por un puente.

En la actualidad existen multitud de modelos de características específicas y en distintos diámetros y longitudes. Las propiedades que debe tener el stent ideal se resumen en la tabla siguiente (Tabla XIII) :

**Tabla XIII.** Propiedades que requiere el stent ideal

Biocompatibilidad	Recubrimiento
Hemocompatibilidad	Enfundado
Antitrombogéneidad	Radioopacidad
Adhesividad del stent al balón	Fuerza radial
Perfil	Flexibilidad
Recubrimiento	Coste

En general, el stent ideal debería reunir 5 condiciones básicas: 1) bajo perfil y alta flexibilidad longitudinal, 2) gran capacidad de expansión, 3) alta rigidez transversal post-expansión, que neutralice la capacidad elástica de la pared del vaso, 4) máxima resistencia a la corrosión y al efecto de flexión - torsión de las contracciones cardíacas, 5) alta biocompatibilidad

para que la reacción trombótica y la inducción de proliferación miointimal sean mínimas. Sin embargo, en la actualidad es difícil que todas estas propiedades se reúnan en un mismo stent. Así pues, por ejemplo, una mejoría de la flexibilidad puede ir en detrimento de la fuerza radial del stent, y viceversa.

El stent se utiliza principalmente en cuatro situaciones clínicas:

- 1) En el tratamiento de la oclusión o amenaza de oclusión por disección postangioplastia.
- 2) Electivamente en lesiones de novo para reducir la tasa reestenosis.
- 3) Optimización del resultado angiográfico obtenido con el balón.
- 4) Tratamiento de la reestenosis después de una angioplastia previa.

Con relación a la implantación de lesiones de novo, cabe mencionar que los pacientes con injertos venosos e isquemia se benefician considerablemente de la implantación del stent al reducir las complicaciones embólicas y la tasa de reestenosis en aproximadamente el 20-30%.

El principal inconveniente inherente a la implantación de un cuerpo extraño intracoronario es la trombosis y oclusión aguda del stent. El riesgo de oclusión es mayor cuando se implanta en situación de disección coronaria que resulta en oclusión aguda o amenaza de oclusión. Otros factores que se han relacionado con un incremento del riesgo de complicaciones agudas son la enfermedad multivaso, mala función ventricular, la implantación en vasos de pequeño calibre y lesiones complejas (excéntricas, bordes irregulares, largas, anguladas, presencia de trombo y existencia de colaterales). Asimismo, la implantación múltiple de stents, especialmente si se solapan, aumenta el riesgo de complicaciones agudas (Fichman 1994, Safian 1995, Keane 1994 ). Para prevenir el riesgo de trombosis, en un inicio se administraban pautas de anticoagulación con aspirina y acenocumarol debiendo permanecer el paciente ingresado varios días hasta obtener un INR adecuado y estable. Estas pautas se asociaban a 2-16% de complicaciones hemorrágicas, principalmente en el lugar de la punción arterial. Tal como se ha comentado previamente, en la actualidad en la mayoría de centros como tratamiento antitrombótico se utiliza la combinación de aspirina y

ticlopidina. Esta estrategia reduce el riesgo de oclusión aguda, la tasa de complicaciones hemorrágicas y permite acortar la estancia hospitalaria.

En resumen, en la actualidad la ACTP con todas las incorporaciones técnicas mencionadas permite tratar un porcentaje elevado de los pacientes (>30%) con enfermedad aterosclerótica; con un alto grado de eficacia y baja morbilidad. Sin embargo, aunque se ha logrado reducir la tasa de reestenosis de forma significativa, todavía no se han logrado tasas <10%. La incorporación del stent recubierto con sustancias antiproliferativas ha mostrado en estudios preliminares resultados muy prometedores con una proliferación intimal mínima y prácticamente sin reestenosis angiográfica.

### 2.11.1. Tipos de stent

Actualmente existen diversos modelos y tipos de stent. Habitualmente se clasifican según su estructura, composición o forma de implantación.

Atendiendo a su forma de implantación existen dos grandes grupos:

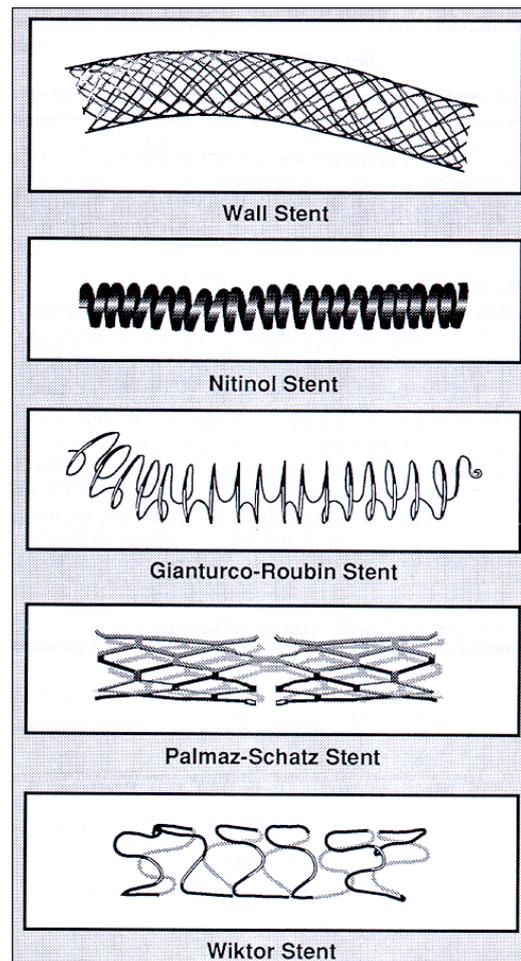
- a) Autoexpandibles: cuyo prototipo sería el Wallstent que es una malla cilíndrica autoexpandible de acero inoxidable. Su diseño en forma de resorte le permite alcanzar automáticamente la expansión máxima al retirar la vaina de sujeción.
- b) Expandibles con balón: van montados en un balón de angioplastia, tras el inflado se logra la expansión del stent y su fijación a la pared arterial. Existen muchos modelos, uno de los más utilizados es el stent Palmaz-Schatz, que consiste en dos tubos fenestrados de acero inoxidable unidos por una articulación. Otros diseños son, el Gianturco-Roubin, Wiktor (ambos tienen estructura tipo coil o filamento helicoidal); Multilink, NIR etc....

Otra clasificación basada en la estructura del stent los dividiría en dos grandes grupos (ver distintos ejemplos en Figura 13):

- a) *Coil* ó filamentos helicoidales. Ej. stents de Gianturco-Roubin, Wiktor. El primer stent consiste en un filamento de acero alrededor del balón, que mide 15-25 mm de longitud. El diámetro final del balón está determinado por el tamaño del balón. Las principales ventajas son su flexibilidad y expansión radial sin acortamiento longitudinal. El stent de Wiktor consiste también de un sólo

filamento emplazado en el balón, con una configuración en U. Mide 15 mm. Las ventajas son la flexibilidad y radiopacidad.

- b) Tubulares ó de malla. En la actualidad los stent tubulares son los que se utilizan preferentemente en los laboratorios de hemodinámica. Existen multitud de modelos que cada vez son mejores, especialmente en su flexibilidad, fuerza radial y perfil. Destacamos los más utilizados en nuestro país: Multi-Link, NIR, Tenax, Velocity, Jo-Stent.



**Figura 13.** Esquemas de distintos diseños de stent

En el presente estudio utilizamos únicamente stent tubulares y principalmente el stent de Multi-Link. Dicho stent está compuesto de acero inoxidable. Su estructura es de anillos múltiples unidos por uniones múltiples. El porcentaje de acortamiento a la expansión es de 3% en máxima expansión. Destaca su flexibilidad y fuerza radial. El stent va montado en el balón de intercambio rápido (Figura 14).



**Figura 14.** Stent de Multi-Link. Superior. Detalle de la estructura del stent en múltiples anillos. Imagen inferior. Se observa el stent montado y con el balón inflado. Se observan las marcas radiopacas en el balón que ayudan a delimitar la longitud del stent durante el inflado.

### 2.11.2. Resultados del stent

El empleo del stent en el tratamiento de la reestenosis de las lesiones coronarias tratadas con angioplastia se basa en la hipótesis de que la retracción elástica (recoil), y el remodelado tardío de la pared arterial puede ser evitada con el stent.

Los estudios aleatorios en lesiones de novo, comparando los resultados con balón en relación con el stent, han sido fundamentales en la difusión del empleo del stent. Los principales estudios son el BENESTENT, STRESS Y START, cuya metodología es similar, y todos ellos compararon la angioplastia convencional con el stent de Palmaz-

Schatz en lesiones de novo. Un metaanálisis reciente (Masotti 1997) analizó las complicaciones mayores (muerte, infarto y revascularización) a los 6 meses de seguimiento y el porcentaje de reestenosis angiográfica de dichos estudios aleatorios. En los tres estudios analizados las lesiones a tratar eran *de novo*, con un diámetro de referencia del vaso de al menos 3 mm. El estudio BENESTENT solo incluyó a pacientes con angina estable; mientras que el 47 % de los pacientes del estudio STRESS y el 72% del estudio START presentaban angina inestable.

Los resultados de este metaanálisis fueron que la incidencia de muerte e infarto agudo de miocardio fue similar en ambos grupos (seguimiento de 6 meses). En cambio, la necesidad de una segunda revascularización fue inferior en los pacientes tratados con stent, observándose una reducción del 35 % en este grupo de pacientes. Se objetivó una reducción de la tasa de reestenosis del 31% con el stent Palmaz-Schatz frente al balón convencional en este tipo de lesiones. En la tabla XIV se representan los datos clínicos y angiográficos de estos 3 estudios.

**Tabla XIV.** Características clínicas y angiográficas pre-, post- y a los 6 meses.

	BENESTENT		STRESS		START	
	Balón	Stent	Balón	Stent	Balón	Stent
N	257	259	202	205	223	229
Edad	58±10	57±9	60±10	60±10	59±10	58±10
Angina inestable	-	-	48	47	69	74
Diabetes	6	7	16	15	13	14
IAM previo	19	20	37	36	32	32
Nº vasos enfermos						
1	-	-	68	64	68	62
2	-	-	21	27	22	30
3	-	-	11	9	10	8
FEVI %	-	-	61±12	61±11	61±10	60±1
Vaso tratado (%)						
Descendente anterior	62	64	47	48	54	51
Coronaria derecha	28	23	37	39	30	26
Circunfleja	10	13	16	13	16	23
Longitud de la lesión	6.962.6	7.062.6	9.63	8.72.7	6.12.9	6.63
Estenosis (%)						
Pre-procedimiento	64±10	64±10	75±8	75±9	74	74
Post-procedimiento	33±8	22±8	35±14	19±11	26±13	12±1
6 meses	43±16	38±18	49±19	42±18	46±21	36±2
Reestenosis (%)	32	22	42.1	31.6	37	22

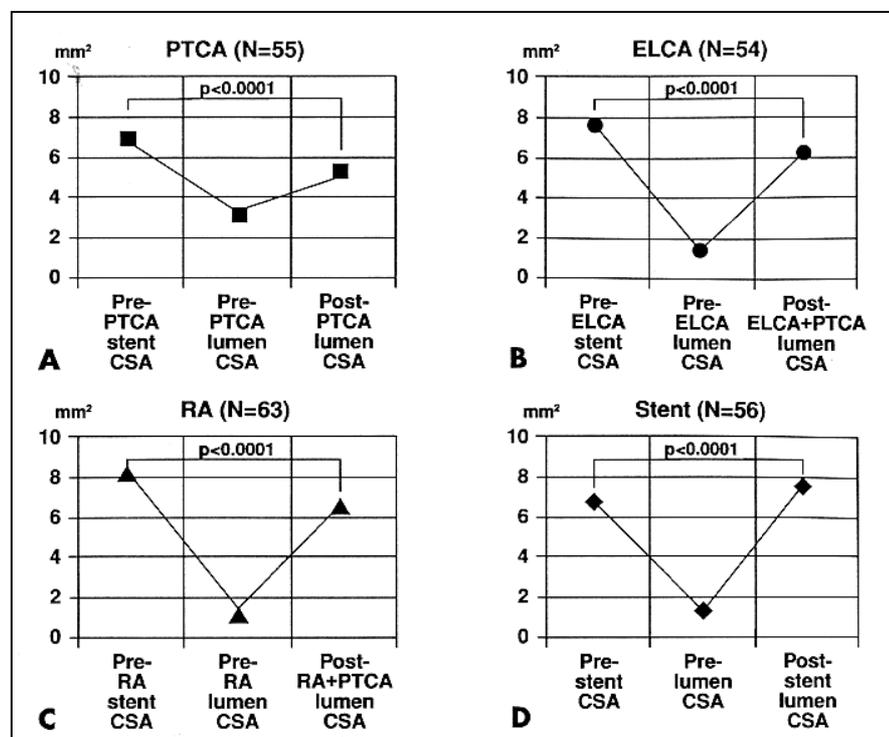
### 2.11.3. Reestenosis intra-stent

La reestenosis intra-stent se define como la aparición de una reducción de luz  $>50\%$  en el interior del stent. La verdadera prevalencia de reestenosis intra-stent no está establecida (Mintz 1998). Analizando las series con mayor número de casos incluidos y con un seguimiento angiográfico sistemático, la incidencia global de la reestenosis in-stent se puede cifrar de alrededor del 28%, oscilando según las series entre un 9,9 % y un 32,8 % (Gomez-Hospital 1999). Esta gran variabilidad se ve influida principalmente por el tipo de lesiones abordadas. Las series que incluyen arterias de un calibre  $<3$  mm el porcentaje de reestenosis se incrementa (32%-47%), y si además se incluyen lesiones largas ( $>15$ mm) esta incidencia puede alcanzar una tasa de reestenosis del 58% (Mintz 1998).

Existen diferentes patrones de reestenosis intra-stent, observándose una respuesta diferente al tratamiento según el patrón. Se han usado varias clasificaciones según la longitud ó proporción del stent reestenosado, la más utilizada clasifica las reestenosis en focales ó difusas. Se define reestenosis focal cuando la longitud de la reestenosis es  $<10$  mm y difusa cuando dicha longitud es  $>10$ mm (Mintz 1998). Las reestenosis difusas se han subdividido en intra-stent, cuando sólo afectan al interior del stent y en proliferativa cuando además afectan también al segmento de referencia (distal ó proximal).

Estudios histológicos en animales han mostrado que el crecimiento intimal está relacionado con el trauma que sufre la pared del vaso durante la implantación del stent. En un modelo porcino, Schwartz y cols (1992) describieron una clasificación histológica con 4 niveles de daño dependiendo de la profundidad de penetración del stent. Estos autores observaron una correlación significativa entre la hiperplasia intimal y el daño vascular post-angioplastia ( $r=0,85$ ). Esta correlación fue confirmada en otro estudio similar realizado por Carter y cols con un coeficiente de correlación de  $r = 0.72$  (Carter 1994). Asimismo, se ha observado que comparado con el balón, la aterectomía u otras técnicas de *debulking* consiguen una importante ganancia aguda, pero es a expensas de un importante daño de la pared. Ello se traduce durante el seguimiento en una aumento proporcional de la

respuesta proliferativa, asociado habitualmente a un remodelamiento negativo de la pared arterial, ocasionando una reducción importante de la luz a los 6 meses. La implantación de stent previene el recoil y el remodelamiento negativo. Sin embargo, la pérdida de luz tardía durante el seguimiento también es importante (Figura 15). En este caso la reducción del diámetro luminal se debe a la respuesta proliferativa secundaria a la implantación de un cuerpo extraño en la pared arterial. Así pues, al comparar con el balón, el diámetro final de la luz arterial después de la implantación del stent depende en parte de la mayor ganancia aguda que se obtiene con el stent.



**Figura 15.** Gráficas que expresan la relación entre la ganancia aguda y pérdida tardía después de la angioplastia con balón, aterectomía y stent. Se observa que el diámetro final después de la angioplastia esta en relación con la ganancia aguda y la pérdida tardía, ya sea por una respuesta proliferativa intensa asociada o no a un remodelamiento negativo de la pared arterial.

### **Factores predictivos de aparición de reestenosis intra-stent**

Se han determinado diversos factores relacionados con la aparición de reestenosis intra-stent. Dentro de los factores clínicos el más consistente en todos los estudios es la diabetes mellitus (Kastrati 1998, Kasaoka JACC 1997). Con relación a los factores angiográficos, los más frecuentemente identificados han sido la longitud de la lesión, el calibre de vaso y la localización de la lesión en la arteria descendente anterior. Los factores predictivos relacionados con el procedimiento han sido, un menor diámetro luminal mínimo post-procedimiento y la implantación de múltiples stent en la misma arteria (Gómez-Hospital 1999). Las dimensiones finales del stent son un factor predictivo importante de reestenosis intra-stent. Inflados progresivos del balón a altas presiones permiten un aumento del diámetro luminal mínimo intra-stent y una mejor aposición del stent. Algunos investigadores han sugerido que la implantación a altas presiones puede aumentar la pérdida tardía y favorecer la reestenosis intra-stent. Estudios realizados en humanos, con ecografía intravascular, han encontrado una correlación moderada entre el área de hiperplasia intimal y el engrosamiento intimal con el producto tamaño balón / tamaño arteria por máxima presión de inflado. Por otro lado, en el animal de experimentación se ha observado que una penetración profunda de los struts del stent en la pared genera una respuesta proliferativa agresiva.

En resumen, los stent se han convertido en una herramienta común de la cardiología intervencionista y las indicaciones aceptadas para su implantación han ido incrementándose progresivamente. El factor limitante principal en las lesiones que son abordables es la reestenosis tardía del stent. Ello ha influido en que la investigación en este terreno sea multidisciplinaria, dinámica y adaptativa al intervencionismo coronario. La incorporación de nuevas técnicas, como la implantación del stent sin predilatación, es un nuevo paso hacia delante en el intervencionismo coronario. Sin embargo, se desconoce el impacto que puede tener dicha técnica sobre el fenómeno de reestenosis.