

Factores predictores de reestenosis intra-stent

Andrés Íñiguez Romo, Ricardo García Belenguer, Luis Felipe Navarro del Amo, Rosendo Ibagollín Hernández, Inmaculada Fernández Rozas, Pedro Marcos-Alberca Moreno, Raul Cecilio Rodríguez y José de la Paz

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Introducción y objetivo. La implantación de stents coronarios ha contribuido a mejorar el resultado angiográfico inicial, a disminuir la reestenosis tardía y a minimizar el problema de la oclusión aguda y subaguda. A pesar de ello, continúa sin resolverse completamente el problema de la reestenosis tardía. El objetivo del presente estudio fue identificar las variables clínicas, angiográficas y del procedimiento predictivas de reestenosis después de la implantación de un stent coronario con éxito.

Material y métodos. Se analizaron retrospectivamente 202 lesiones, en 176 pacientes consecutivos a los que se les había implantado un stent coronario con éxito en nuestro hospital entre enero de 1995 y agosto de 1998. A todos ellos se les realizó un control angiográfico a los seis meses de la implantación del stent.

Resultados. De las 202 lesiones evaluadas, 47 evolucionaron con reestenosis (23%) y 155 lesiones sin reestenosis. En el análisis multivariado las únicas variables que se mostraron como predictivas independientes de reestenosis fueron: estar recibiendo tratamiento hipolipemiente en el momento de realizar el procedimiento (OR: 0,3; IC: 0,1-0,8), implantar los stents a presiones > 10 atmósferas (OR: 0,4; IC: 0,2-0,9), implantar stents en vasos < 3,1 mm (OR: 2,2; IC: 1,1-4,5) y dejar una lesión residual post-stent > 30% (OR: 13; IC: 1,5-120).

Conclusiones. En relación con el fenómeno de reestenosis intra-stent, los únicos factores protectores, con significación estadística independiente, fueron: estar recibiendo tratamiento hipolipemiente en el momento de realizar el procedimiento e implantar stents a altas atmósferas, mientras que aparecieron como factores de riesgo: implantar stents en vasos < 3,1 mm y dejar una lesión residual significativa después del procedimiento.

Palabras clave: Stent. Reestenosis. Angioplastia coronaria.

Correspondencia: Dr. A. Íñiguez Romo.
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.
Correo electrónico: iniguez@arrakis.es

Recibido el 20 de enero de 1999.

Aceptado para su publicación el 7 de junio de 1999.

PREDICTIVE FACTORS OF IN-STENT RESTENOSIS

Introduction and objective. Stenting has contributed to improve the early angiographic result, the restenosis rate and the problem of acute and subacute coronary occlusion. In spite of this, the restenosis phenomenon still remains a problem to be completely solved. The aim of the study was to identify clinical, angiographical and procedural factors that are predictive of in-stent restenosis after successful implantation of coronary stent.

Material and methods. We retrospectively analyzed 202 lesions, in 176 consecutive patients who underwent stent implantation with success in our hospital between January 1995 and August 1998. All patients had a clinical follow-up and an angiography after six months of stent implantation.

Results. From 202 lesions evaluated, 47 evolved with restenosis (23%). The only independent predictive variables were: to be receiving hypolipemiant treatment before stenting (OR: 0.3; IC: 0.1-0.8), the use of high pressure for stent implantation (OR: 0.4; IC: 0.2-0.9), to implant stent in < 3.1 mm (OR: 2.2; IC: 1.1-4.5) and to have a residual stenosis > 30% after stenting (OR: 13; IC: 1.5-120).

Conclusions. The only statistical variables associated with in-stent restenosis phenomenon were: to be under hypolipemiant treatment before the procedure and the use of high pressures for stent implantation; while risk factors arose: to implant stent in vessels < 3.1 mm and suboptimal angiography result after stenting.

Key words: Stent. Restenosis. Coronary angioplasty.

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 1.035-1.044)

INTRODUCCIÓN

La implantación del stent coronario ha contribuido a mejorar el resultado angiográfico inicial^{1,2}, a disminuir la reestenosis tardía^{3,4} y a minimizar el problema de la

oclusión aguda y subaguda, fundamentalmente desde la aplicación de los nuevos protocolos de terapia anti-trombótica e implantación a alta presión^{5,6}. A pesar de ello, continúa sin resolverse completamente el problema de la reestenosis tardía, de forma que ésta sigue representando una limitación en el manejo tardío del 16-22% de los pacientes^{3,4,7}. La patogenia de la reestenosis, por ser multifactorial, no está suficientemente explicada⁸ y la identificación de factores de riesgo o protectores de reestenosis puede ayudar a entender la patogenia de este proceso y a sentar vías de actuación preferentes.

Numerosos estudios han examinado el papel que tienen determinados factores clínicos, angiográficos y del procedimiento en el fenómeno de la reestenosis después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con balón convencional, pero debido a los aspectos específicos en la técnica de implantación, del daño vascular producido y del fenómeno de reparación, dichos resultados no siempre son extrapolables a los pacientes a los que se les ha implantado un *stent*. Diversos estudios realizados con ultrasonidos intravasculares coronarios sugieren que el principal mecanismo responsable de la reestenosis intrastent es la hiperplasia neointimal⁹. Por el contrario, el mecanismo predominante responsable de la reestenosis tardía tras la ACTP con balón es la mezcla del remodelado arterial negativo, retroceso elástico y mioproliferación¹⁰.

El objetivo del presente estudio fue identificar de entre variables clínicas, angiográficas o del procedimiento, aquellos factores de riesgo o protectores de reestenosis después de la implantación de un *stent* coronario con éxito.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se analizó de forma retrospectiva la evolución de 202 lesiones, en 176 pacientes consecutivos a los que se les había implantado un *stent* con éxito en nuestro hospital entre enero de 1995 y agosto de 1998. A todos ellos se les realizó un control angiográfico aproximadamente a los seis meses de la implantación del *stent*. No se incluyeron en el presente estudio lesiones localizadas en el tronco de la arteria coronaria izquierda, ni aquellas lesiones localizadas en injertos coronarios.

Implantación y tratamiento post-stent

La implantación del *stent* se realizó mediante las técnicas habituales con altas atmósferas. Tras la implantación del *stent* los pacientes recibieron 250 mg de ticlopidina cada 12 h durante tres días y posteriormente 250 mg cada 24 h durante los tres primeros meses

post-*stent*. El ácido acetilsalicílico se administró a razón de 200 mg p.o. cada 24 h de forma indefinida.

El modelo del *stent* implantado quedó a criterio del cardiólogo intervencionista responsable del procedimiento. La longitud del *stent* implantado fue la necesaria para cubrir completamente la lesión tratada. En todos los casos se utilizó una relación balón/arteria de, al menos, 1/1 y ≥ 8 atmósferas de presión final para la expansión del *stent* durante su implantación.

Los modelos de *stent* utilizados fueron: Palmaz-Schatz en 59 lesiones (29%); Wiktor en 42 (21%); Wallstent en 7 (3%), y nuevos diseños de *stent* tubulares en 94 lesiones (47%).

Evaluación clínica y angiográfica post-stent

Todos los pacientes fueron evaluados clínica y angiográficamente a los seis meses post-*stent* o antes si hubo sospecha de reestenosis. La valoración angiográfica cuantitativa se realizó a posteriori del procedimiento de angioplastia, por un único técnico, independiente del operador que realizó el procedimiento. Se utilizó el sistema AWOS de detección automática de bordes, cuya validación ha sido previamente publicada¹¹. Se utilizó el extremo distal del catéter para la calibración de dicho sistema. Se determinaron el diámetro de referencia del vaso, el diámetro luminal mínimo y el porcentaje de estenosis en diámetro, pre, post y en el seguimiento. El diámetro del balón se determinó en el máximo inflado del mismo durante el procedimiento de implantación del *stent*. La variabilidad intraobservador fue del 4% para valores porcentuales y de 0,12 mm para diámetros absolutos. Se utilizaron las mismas proyecciones que en la ACTP y en todos los casos se administró nitroglicerina i.c.

Variables analizadas

Se incluyeron en el análisis las variables demográficas, clínicas, angiográficas y del procedimiento. Como variables clínicas se incluyeron la edad, el sexo, los factores de riesgo coronario (tabaquismo, HTA, diabetes mellitus e hipercolesterolemia), la situación clínica del paciente que motivó la realización del procedimiento (angina estable, angina inestable, infarto agudo de miocardio o isquemia silente) y el tratamiento que recibían los enfermos en el momento de realizarse la ACTP.

Como variables angiográficas se incluyeron el vaso tratado, las características de la lesión y aquellas variables obtenidas del análisis cuantitativo de los angiogramas coronarios como son el diámetro de referencia (DR), diámetro mínimo de la lesión antes del procedimiento (DLM pre), diámetro mínimo de la lesión después del procedimiento (DLM post), diámetro mínimo de la lesión en el seguimiento a los seis meses (DLM seg), el porcentaje de estenosis antes y después del

TABLA 1
Factores demográficos y clínicos en los grupos
sin reestenosis y con reestenosis intra-stent

	Sin reestenosis	Con reestenosis	p
Número de lesiones/pacientes	155/132	47/44	
Edad ≥ 65 años	54 (41)	22 (50)	NS
Mujer	33 (25)	9 (20)	NS
Factores de riesgo			
Colesterol	73 (55)	27 (61)	NS
Tabaquismo	90 (68)	25 (57)	NS
HTA	69 (52)	20 (45)	NS
Diabetes mellitus	22 (17)	7 (16)	NS
Indicación clínica de ACTP			
Angina estable	21 (16)	5 (11)	NS
Angina inestable	90 (68)	37 (84)	p = 0,03
IAM	14 (11)	0	NS
Isquemia silente	2 (2)	1 (2)	NS
Disnea	5 (4)	1 (2)	NS
Medicación			
AAS	98 (74)	32 (73)	NS
Ticlopidina	43 (33)	19 (43)	NS
Anticoagulantes orales	22 (17)	12 (27)	NS
Heparina	43 (33)	22 (50)	p = 0,04
Nitratos	110 (83)	42 (95)	p = 0,04
Betabloqueantes	74 (56)	23 (52)	NS
Antagonistas del calcio	49 (37)	19 (43)	NS
Hipolipemiantes	35 (26)	4 (9)	p = 0,01
Insulina	5 (4)	2 (4)	NS
Antidiabéticos orales	3 (2)	1 (2)	NS
Digoxina	18 (14)	8 (18)	NS
IECA	28 (21)	10 (23)	NS
Diuréticos	7 (5)	6 (14)	NS
Antiarrítmicos	5 (4)	2 (4)	NS
Inotrópicos	0	1 (2)	NS

Los datos se expresan como el número de lesiones y entre paréntesis el porcentaje del total de cada grupo; NS: no significativos; IAM: infarto agudo de miocardio; HTA: hipertensión arterial; AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.

procedimiento y en el seguimiento, ganancia aguda (DLM post – DLM pre), ganancia neta (DLM seg – DLM pre) y pérdida tardía (DLM post – DLM seg).

Las variables del procedimiento incluidas fueron la longitud del *stent* utilizado, modelo del mismo, presión máxima de inflado del balón, índice de daño arterial (definido como presión máxima del inflado × la duración del inflado × la relación balón-arteria dividido por 100) y relación balón/arteria (definida como la relación entre el diámetro del balón en su máxima expansión y el diámetro de referencia de la arteria).

Se definió la reestenosis como la presencia de un porcentaje de estenosis en diámetro > 50% en la angiografía de control a los seis meses, en el segmento previamente tratado.

Análisis estadístico

Las posibles diferencias en los perfiles de ambos grupos (reestenosis y no reestenosis) fueron estudiadas

en el análisis univariado mediante un test de χ^2 para variables categóricas y mediante el test de la t de Student para comparar las medias de las variables continuas.

El análisis principal se realizó para detectar cualquier posible asociación de las variables incluidas con la presencia o no de reestenosis.

Las variables continuas también fueron transformadas en binarias como 1 (presencia del factor) y 0 (ausencia del factor). Usamos la mediana de cada variable como punto de corte para el análisis por subgrupos (DR, DLM, duración del inflado, índice de daño y ganancia aguda) y los valores arbitrarios empleados en otros estudios sobre ACTP con balón y *stent* (longitud de la lesión, presión máxima de inflado, relación balón-arteria y longitud del *stent*).

Todos los factores de riesgo potenciales fueron incluidos en el modelo de análisis univariado y solamente aquellos que presentaron diferencias significativas en éste se utilizaron para realizar el análisis multiva-

TABLA 2
Variables anatómicas y del procedimiento en los grupos sin reestenosis y con reestenosis intra-stent

	Sin reestenosis	Con reestenosis	P
Número de lesiones	155	47	
Localización			
DA	63 (41)	24 (51)	NS
Cx	30 (19)	10 (21)	NS
CD	62 (40)	13 (28)	NS
Características de la lesión			
Irregular	60 (47)	17 (46)	NS
Excéntrica	81 (63)	27 (71)	NS
Angulación > 60°	7 (5)	3 (8)	NS
Bifurcada	5 (4)	0	NS
Con trombo	27 (18)	12 (27)	NS
Lesión ostial	2 (2)	2 (5)	NS
Calcificada	16 (12)	3 (8)	NS
Oclusión total	21 (14)	7 (15)	NS
Longitud de la lesión	13,9 ± 5,6	14,3 ± 6,3	NS
Pre Max	13 ± 3,1	12,4 ± 2,8	NS
Relación balón/arteria	1,03 ± 0,08	1,08 ± 0,12	p = 0,005
Duración del inflado	219 ± 128	223 ± 103	NS
Índice de daño arterial	29,8 ± 20,4	30,2 ± 16,6	NS
Longitud del stent	17,2 ± 6,1	17,7 ± 6,9	NS
Tipo de stent			
Palmaz-Schatz	45 (29)	14 (30)	NS
Wallstent	4 (3)	3 (6)	NS
Wiktor	29 (19)	13 (28)	NS
Nuevos stent de tubo	75 (49)	17 (36)	NS

Los datos se expresan como el número de lesiones y entre paréntesis el porcentaje del total de cada grupo o como medias ± desviación estándar; NS: no significativos; DA: arteria coronaria descendente anterior; Cx: arteria circunfleja; CD: arteria coronaria derecha; Pre Max: presión máxima de inflado del balón.

TABLA 3
Variables dicotómicas del procedimiento en relación con la reestenosis

	Sin reestenosis	Con reestenosis	P
Número de lesiones	155	47	
Longitud de la lesión > 15 mm	52 (33)	16 (34)	NS
Pre Max > 10 atm	127 (82)	32 (68)	p = 0,05
Relación balón/arteria > 1,1	27 (17)	15 (32)	p = 0,05
Duración inflado > 180 s	91 (59)	29 (62)	NS
Índice de daño > 23	76 (49)	26 (55)	NS
Longitud del stent > 15 mm	84 (54)	24 (51)	NS

Los datos se expresan como el número de lesiones y entre paréntesis el porcentaje del total de cada grupo; NS: no significativos; Pre Max: presión máxima de inflado del balón.

riado. Los factores de riesgo que presentaron diferencias significativas en los dos grupos estudiados son presentados con sus respectivos riesgos relativos y sus intervalos de confianza (IC) para el 95%. Las variables también fueron convertidas en dicotómicas, utilizando bien la mediana de los valores en los dos grupos de estudio o bien aquellos valores más corrientemente utilizados en la bibliografía, cuando estaban previamente referidos.

En todos los casos se aceptaron diferencias significativas en ambos grupos para valores de p < 0,05.

RESULTADOS

De las 202 lesiones evaluadas, 47 evolucionaron con reestenosis (23%) y 155 lesiones evolucionaron sin ella (77%).

TABLA 4
Variables angiográficas en los grupos sin reestenosis y con reestenosis

	Sin reestenosis	Con reestenosis	P
Número	155	47	
Diámetro de referencia			
DR pre (mm)	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,9	p < 0,0001
DR post (mm)	3,24 ± 0,45	3,37 ± 1,85	NS
DR seg (mm)	3,23 ± 0,43	3,16 ± 1,0	NS
DLM			
DLM pre (mm)	0,66 ± 0,45	0,61 ± 0,40	NS
DLM post (mm)	3,18 ± 0,48	2,90 ± 0,61	p = 0,006
DLM seg (mm)	2,44 ± 0,56	0,76 ± 0,54	p < 0,0001
Porcentaje de estenosis			
Estenosis pre	78,71 ± 14,45	79,30 ± 12,95	NS
Estenosis post	1,66 ± 9,41	7,45 ± 18,89	p = 0,005
Estenosis en seg	24,50 ± 13,71	76,38 ± 14,39	p < 0,0001
Ganancia aguda (mm)	2,51 ± 0,59	2,29 ± 0,60	p = 0,03
Ganancia neta (mm)	1,77 ± 0,66	0,15 ± 0,63	p < 0,0001
Pérdida tardía (mm)	0,73 ± 0,52	2,13 ± 0,64	p < 0,0001

Los datos se expresan como medias ± desviación estándar; NS: no significativos; DR: diámetro de referencia; DLM: diámetro luminal mínimo; pre: antes del procedimiento; post: después del procedimiento; seg: en el seguimiento.

TABLA 5
VARIABLES DICOTÓMICAS ANGIOGRÁFICAS RELACIONADAS
CON LA REESTENOSIS

	Sin reestenosis	Con reestenosis	P
Número de lesiones	155	47	
Diámetro de referencia			
DR pre < 3,1 mm	60 (39)	27 (57)	p = 0,04
DR post < 3,1 mm	68 (44)	25 (53)	NS
DR seg < 3,1 mm	67 (43)	27 (57)	NS
DLM			
DLM pre ≤ 0,67 mm	82 (53)	22 (47)	NS
DLM post ≤ 3,1 mm	72 (46)	30 (64)	p = 0,05
DLM seg < 2,2 mm	59 (38)	47 (100)	p < 0,0001
Porcentaje de estenosis			
Estenosis pre > 95	26 (17)	9 (19)	NS
Estenosis post > 30	1 (0,6)	5 (11)	p = 0,002
Estenosis seg ≥ 50	0	47 (100)	p < 0,0001
Ganancia aguda < 2,41 mm	75 (48)	25 (53)	NS
Ganancia neta < 1,44 mm	54 (35)	46 (98)	p < 0,0001
Pérdida tardía > 0,95 mm	55 (36)	45 (96)	p < 0,0001

Los datos se expresan como el número de lesiones y entre paréntesis el porcentaje del total de cada grupo; NS: no significativos; DR: diámetro de referencia; DLM: diámetro luminal mínimo; pre: antes del procedimiento; post: después del procedimiento; seg: en el seguimiento.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Los pacientes del grupo con reestenosis presentaban con mayor frecuencia angina inestable como indicación de la ACTP (el 84 frente al 68%), pretratamiento con heparina (el 50 frente al 33%) y con nitratos (el 95 frente al 83%), y menos frecuentemente pretratamiento con fármacos hipolipemiantes (el 9 frente al 26%), en comparación con el grupo sin reestenosis (tabla 1). No existieron diferencias significativas en los factores de riesgo coronario, ni en las restantes variables clínicas en la aparición del fenómeno de reestenosis entre los grupos estudiados.

En el análisis multivariado, estar recibiendo tratamiento con hipolipemiantes también se asoció a un menor riesgo relativo de reestenosis (*odds ratio* [OR]: 0,8; IC: 0,7-0,9), al contrario que estar recibiendo nitratos o heparina (nitratos, OR: 1,3; IC: 1,1-1,4; heparina OR: 1,2; IC: 1,0-1,4).

VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO

Únicamente la relación balón/arteria fue significativamente mayor para aquellas lesiones que presentaron

TABLA 6
FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS RELACIONADOS CON LA PÉRDIDA TARDÍA DE LUZ VASCULAR

	Pérdida tardía (mm)		
	Factor ausente	Factor presente	
Edad ≥ 65 años	1,09 ± 0,72	1,04 ± 0,88	NS
Mujer	0,98 ± 0,88	1,09 ± 0,78	NS
Factores de riesgo			
Colesterol	0,99 ± 0,90	1,10 ± 0,75	NS
HTA	1,19 ± 0,83	0,94 ± 0,77	NS
Diabetes mellitus	1,06 ± 0,82	1,08 ± 0,77	NS
Indicación clínica de ACTP			
Angina estable	1,07 ± 0,83	1,02 ± 0,69	NS
Angina inestable	1,01 ± 0,68	1,08 ± 0,85	NS
IAM	1,08 ± 0,83	0,84 ± 0,43	NS
Isquemia silente	1,06 ± 0,81	1,22 ± 0,85	NS
Medicación			
AAS	1,09 ± 0,76	1,05 ± 0,83	NS
Ticlopidina	1,03 ± 0,80	1,12 ± 0,82	NS
Anticoagulantes			
orales	1,03 ± 0,80	1,19 ± 0,84	NS
Heparina	0,99 ± 0,83	1,17 ± 0,76	NS
Nitratos	0,85 ± 0,65	1,10 ± 0,83	NS
Betabloqueantes	1,11 ± 0,80	1,02 ± 0,81	NS
Antagonistas			
del calcio	1,07 ± 0,81	1,06 ± 0,81	NS
Hipolipemiantes	1,18 ± 0,85	0,79 ± 0,61	p = 0,008
Insulina	1,05 ± 0,80	1,32 ± 0,94	NS
Antidiabéticos orales	1,06 ± 0,81	1,06 ± 0,88	NS
Digoxina	1,06 ± 0,81	1,04 ± 0,78	NS
IECA	1,08 ± 0,81	1,01 ± 0,80	NS
Diuréticos	1,05 ± 0,79	1,22 ± 1,00	NS
Antiarrítmicos	1,05 ± 0,80	1,39 ± 1,01	NS

Los datos se expresan media ± desviación estándar; NS: no significativos; IAM: infarto agudo de miocardio; HTA: hipertensión arterial; AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.

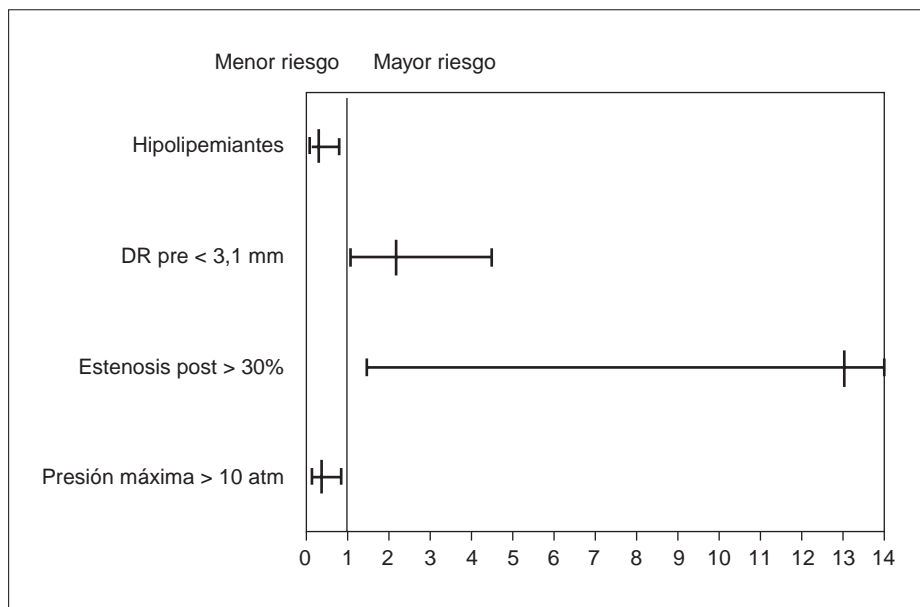


Fig. 1. Odds ratio de las variables implicadas en la reestenosis intra-stent; atm: atmósferas; DR: diámetro de referencia; pre: previo al procedimiento; post: después del procedimiento.

TABLA 7
Variables del procedimiento en relación con la pérdida tardía

	Pérdida tardía (mm)		p
	Factor ausente	Factor presente	
Localización			
DA	0,99 ± 0,78	1,16 ± 0,84	NS
Cx	1,07 ± 0,82	1,04 ± 0,75	NS
CD	1,12 ± 0,81	0,96 ± 0,79	NS
Características de la lesión			
Irregular	1,08 ± 0,80	1,06 ± 0,80	NS
Excéntrica	1,01 ± 0,70	1,11 ± 0,86	NS
Angulación > 60°	1,07 ± 0,80	1,07 ± 0,95	NS
Bifurcada	1,08 ± 0,81	0,71 ± 0,46	NS
Con trombo	1,04 ± 0,79	1,17 ± 0,90	NS
Ostial	1,06 ± 0,79	1,45 ± 1,54	NS
Calcificada	1,09 ± 0,81	0,91 ± 0,77	NS
Oclusión total	1,07 ± 0,80	1,02 ± 0,86	NS
Longitud de la lesión			
> 15 mm	1,06 ± 0,82	1,06 ± 0,79	NS
Pre Max > 10 atm	1,24 ± 0,87	1,01 ± 0,79	NS
Relación balón/arteria			
> 1,1	1,05 ± 0,79	1,10 ± 0,87	NS
Duración del inflado			
> 180 s	1,07 ± 0,81	1,05 ± 0,81	NS
Índice de daño > 23	1,15 ± 0,81	1,11 ± 0,81	NS
Longitud del stent			
> 15 mm	1,03 ± 0,84	1,09 ± 0,79	NS
Tipo de stent			
BeStent	1,07 ± 0,82	0,92 ± 0,54	NS
Palmaz-Schatz	1,08 ± 0,81	1,01 ± 0,80	NS
NIR	1,12 ± 0,81	0,74 ± 0,69	NS
ML	1,04 ± 0,80	1,12 ± 0,83	NS
Wallstent	1,05 ± 0,80	1,42 ± 1,01	NS
Wiktor	0,99 ± 0,79	1,29 ± 0,84	NS

Los datos se expresan como medias ± desviación estándar; NS: no significativos; DA: arteria coronaria descendente anterior; Cx: arteria circunfleja; CD: arteria coronaria derecha; Pre Max: presión máxima de inflado del balón.

reestenosis en el seguimiento (1,08 frente a 1,03; p = 0,005). Ninguna otra variable relacionada con el procedimiento se asoció al fenómeno de reestenosis de forma significativa (tabla 2). Cuando las variables del procedimiento fueron convertidas en variables dicotómicas (tabla 3) sólo la relación balón/arteria < 1,1 se asoció a menor riesgo relativo de reestenosis (OR: 0,6; IC: 0,3-0,9). Por el contrario, una presión de inflado del balón < 10 atmósferas se asoció a un mayor riesgo de reestenosis (OR: 1,7; IC: 1,0-2,9). Las demás variables no influyeron en el riesgo de reestenosis intra-stent.

Variables angiográficas

Del análisis angiográfico cuantitativo automático (tabla 4), el diámetro de referencia del vaso antes del procedimiento fue significativamente menor en aquellas lesiones que presentaron reestenosis (2,9 ± 0,9 frente a 3,2 ± 0,4 mm; p < 0,0001). También un menor diámetro luminal mínimo después del procedimiento se asoció a la presencia de reestenosis (2,9 ± 0,61 frente a 3,18 ± 0,48 mm; p = 0,006), al igual que el porcentaje de estenosis residual después del procedimiento, mayor en el grupo de lesiones reestenóticas (7,4 ± 18 frente a 1,6 ± 9; p = 0,005). La ganancia aguda (2,29 ± 0,6 frente a 2,51 ± 0,59 mm; p = 0,03) y la ganancia neta (0,15 ± 0,6 frente a 1,77 ± 0,6 mm; p = 0,0001) fueron significativamente menores en el grupo con reestenosis, mostrando en consecuencia este grupo una pérdida tardía mayor (2,1 ± 0,6 frente a 0,7 ± 0,5 mm; p = 0,03).

Al analizar dichas variables convertidas en dicotómicas (tabla 5), un DR < 3,1 mm se asoció a una mayor tasa de reestenosis (p = 0,04). Aquellas lesio-

nes con un DLM después del procedimiento $< 3,1$ mm también presentaron una tendencia a evolucionar con mayor tasa de reestenosis, aunque en este caso las diferencias no llegaron a ser significativas ($p = 0,054$). Una estenosis residual $> 30\%$ en diámetro después del procedimiento también se asoció a una mayor tasa de reestenosis intra-stent ($p = 0,002$).

El análisis multivariado confirmó estos resultados. Un diámetro de referencia del vaso antes del procedimiento $< 3,1$ mm (OR: 1,4; IC: 1,0-2,0) y un diámetro luminal mínimo después del procedimiento $\leq 3,1$ mm (OR: 1,2; IC: 1,0-1,4) fueron las variables asociadas a un mayor riesgo de reestenosis. De igual forma, conseguir un resultado angiográfico óptimo (estenosis posterior $\leq 30\%$) se asoció a un menor riesgo de reestenosis (OR: 0,25; IC: 0,16-0,40).

Pérdida tardía de luz vascular

La pérdida tardía media fue de $1,1 \pm 0,82$. Sin embargo, las lesiones sin reestenosis tuvieron, lógicamente, una menor pérdida tardía que las lesiones con reestenosis ($0,74 \pm 0,51$ frente a $2,14 \pm 0,65$; $p = 0,0001$).

Además, la pérdida tardía de luz vascular fue significativamente menor en aquellos pacientes que estaban recibiendo previamente a la ACTP fármacos hipolipemiantes (1,18 frente a 0,79; $p = 0,008$). No existieron diferencias significativas en el resto de variables clínicas estudiadas. Los valores absolutos de pérdida tardía en relación con el resto de variables clínicas y relacionadas con el procedimiento se resumen en las **tablas 6 y 7**.

Análisis multivariado

Las únicas variables predictivas independientes asociadas al fenómeno de reestenosis fueron: estar recibiendo tratamiento hipolipemiente en el momento de realizar el procedimiento (OR: 0,3 ; IC: 0,1-0,8), implantar los stents a presiones de inflado del balón mayores de 10 atmósferas (OR: 0,4; IC: 0,2-0,9), implantar stents en vasos $< 3,1$ mm de diámetro (OR: 2,2; 1,1-4,5) y dejar una lesión residual post-stent $> 30\%$ (OR: 13; IC: 1,5-120) (**fig. 1**).

DISCUSIÓN

Hallazgos principales del estudio

Las variables que se asociaron como factores protectores del fenómeno de reestenosis intra-stent fueron: estar recibiendo tratamiento hipolipemiente en el momento de realizar el procedimiento e implantar los stents a presiones de inflado del balón > 10 atmósferas. Implantar stents en vasos $< 3,1$ mm de diámetro y dejar una lesión residual significativa ($\geq 30\%$) después

del procedimiento aparecieron como factores de riesgo independientes de reestenosis.

Comparación con los datos publicados en la bibliografía

Influencia de las variables clínicas

El menor riesgo de reestenosis, observado en nuestro estudio, en los pacientes que previamente a la ACTP estaban en tratamiento con fármacos hipolipemiantes coincide con los datos de otros trabajos sobre el efecto de prevención de la reestenosis tras ACTP con balón con fármacos hipolipemiantes como el probucol^{12,15}. Sin embargo, también existen trabajos con otros hipolipemiantes^{16,17}, en los que no se han demostrado efectos beneficiosos. El mecanismo por el cual el probucol disminuye la tasa de reestenosis podría deberse más al efecto inhibitorio de la proliferación sobre la fibra muscular lisa vascular que sobre el descenso de los niveles de colesterol. De hecho, en nuestra serie, los pacientes que estaban en tratamiento con hipolipemiantes tuvieron una pérdida tardía menor que los que no estaban con dicho tratamiento ($0,79 \pm 0,61$ frente a $1,18 \pm 0,84$ mm, respectivamente; $p = 0,008$), lo que aboga en favor de un efecto inhibitorio mioproliferativo de los hipolipemiantes. Este efecto se ha descrito in vivo en animales, al menos con simvastatina, lovastatina, pravastatina y fluvastatina¹⁸. Se ha esgrimido la hipótesis de que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA) reductasa ejercen su efecto disminuyendo la síntesis de mevalonato, un precursor de compuestos no esteroideos esenciales en la proliferación celular, y también disminuyendo la disponibilidad de unidades de isopreno, con lo que se retardan procesos biológicos de crecimiento y proliferación celular¹⁸⁻²⁰. Pudiera ser que este efecto beneficioso observado en nuestra serie estuviese relacionado con la administración de estos hipolipemiantes, aunque no podemos confirmarlo, ya que en la base de datos sólo se incluyó la variable genérica, no el tipo concreto de hipolipemiente utilizado. Diversos estudios en los que se han probado diferentes hipolipemiantes han referido pérdidas tardías pequeñas ($0,23$ mm con fluvastatina, $0,46$ mm con lovastatina y $0,52$ mm con pravastatina)^{16,17,21}. La ausencia de relación con otras variables clínicas asociadas clásicamente al riesgo de reestenosis (diabetes o angina inestable) tras ACTP con balón no se ha confirmado en nuestra serie. Cabe la posibilidad de que esto sea un efecto de sesgo de población, o bien que estas variables no necesariamente se asocien de forma generalizada al fenómeno de reestenosis intra-stent, aunque sí se asocian a la ACTP con balón.

Influencia de las variables angiográficas

Es lógico que la presencia de un menor diámetro de referencia suponga una mayor tasa de reestenosis, como sucede en nuestra serie. La razón pudiera estar en el hecho de que una misma cuantía de proliferación neointimal intra-*stent* repercutiría más sobre la luz del vaso cuanto menor fuese el calibre del mismo. Aunque nuestros hallazgos concuerdan con los de estudios previos en los que los vasos de menor calibre presentan una mayor reestenosis²²⁻²⁹, existe cierta discrepancia al respecto³⁰⁻³², y sólo cuando se disponga de estudios aleatorizados en estas poblaciones se podrán extraer consecuencias definitivas. De hecho, y a efectos prácticos, la pérdida tardía media observada en nuestra serie de 1,1 mm tendría una repercusión sobre un vaso de 3,5 mm del 31% en términos de reducción de luz, mientras que sobre un vaso de 2,5 mm sería del 44%, lo que ha sido corroborado en otros ensayos³³.

Influencia de las variables del procedimiento

El mayor riesgo de reestenosis observado en las lesiones que tras el procedimiento de ACTP quedan con una estenosis residual > 30% de diámetro también podría explicarse porque, cuanto peor es el resultado final obtenido (es decir, un diámetro luminal mínimo post-ACTP menor), la proliferación neointimal intra-*stent* tendrá una mayor repercusión a lo largo del seguimiento sobre el diámetro vascular en la lesión dilatada, como ha sido referido^{23,24,34-39}.

En nuestra experiencia, utilizar presiones > 10 atmósferas de inflado del balón para la implantación del *stent* supuso un menor riesgo de reestenosis. Estos resultados concuerdan con los descritos por otros autores^{27,28,37,40}. Posiblemente la mayor presión de inflado del balón esté relacionada con un mejor resultado final del procedimiento, consiguiendo de este modo una mayor luz del segmento tratado y, por lo tanto, una menor repercusión relativa del fenómeno de proliferación neointimal. Respecto a la ausencia de relación entre longitud de la lesión y riesgo de reestenosis de nuestra serie, esto probablemente se debe al hecho de que la longitud media de las lesiones dilatadas fue de 14 mm, y no se incluyeron verdaderas lesiones largas en esta serie, que son las que incrementan el riesgo de reestenosis.

Implicaciones prácticas

Según los hallazgos de nuestro estudio, es lógico pensar que en vasos mayores de 3 mm de diámetro la implantación del *stent* probablemente tendrá una buena evolución a largo plazo, por una menor tasa de reestenosis, con las actuales técnicas de implantación a altas atmósferas, ya que esta medida se acompaña de mejores resultados iniciales y a medio plazo. Por el

contrario, es poco esperable disminuir sustancialmente el porcentaje de reestenosis con la implantación de *stents* en vasos pequeños, en los que probablemente sólo cabe esperar que el *stent* únicamente disminuya la tasa de oclusiones agudas y subagudas.

Finalmente, conviene hacer hincapié en la importancia del tratamiento preventivo con fármacos como las estatinas como agentes que pueden incidir favorablemente a la hora de reducir el fenómeno de la reestenosis intra-*stent*. Si bien se precisan nuevos estudios que aclaren en qué cuantía este efecto beneficioso observado en nuestra serie, al igual que se ha descrito en otros estudios^{12-15,18-20,41}, se debe a los efectos beneficiosos antiproliferativos de alguno de estos fármacos, en un contexto en el que prácticamente se ha suprimido el retroceso elástico del segmento dilatado al implantar un *stent*, y casi todo el fenómeno de reestenosis se debe a proliferación celular.

LIMITACIONES

Se trata de un estudio retrospectivo con un reducido número de pacientes y, por tanto, con las limitaciones inherentes a este tipo de diseño. No obstante, creemos que por tratarse de la experiencia de una serie concreta de un centro tiene el valor de reflejar la realidad de una población y un medio de trabajo habitual de nuestro país, lo que da validez a las conclusiones y hallazgos en contextos comparables.

Por el hecho de ser una serie observacional, las variables encontradas como asociadas al fenómeno de reestenosis pudieran sólo ser extrapolables al contexto de la población descrita, de ahí que únicamente el diseño de estudios aleatorizados, enfocados a la valoración de estos factores de riesgo de reestenosis, pueda darnos la respuesta definitiva para la generalización de su validez.

CONCLUSIONES

Los predictores independientes asociados a una disminución del riesgo de reestenosis intra-*stent* en la población objeto de este estudio fueron estar recibiendo tratamiento hipolipemiante en el momento de realizar el procedimiento e implantar los *stents* a presiones de inflado del balón > 10 atmósferas. Por el contrario, implantar *stents* en vasos < 3,1 mm de diámetro y dejar una lesión residual significativa después del procedimiento fueron factores predictivos independientes de mayor riesgo de reestenosis intra-*stent*.

BIBLIOGRAFÍA

1. George BS, Voorhees W, Rubin GS, Fearnot NE, Pinkerton A, Raizner AE et al. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous translumi-

- nal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 135-143.
2. Schömig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schunlen H, Klaus V et al. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 1994; 90: 2.716-2.724.
 3. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
 4. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in treatment of coronary artery disease: Stent Reestenosis Study Investigator. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
 5. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M et al. A randomized comparison antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.084-1.089.
 6. Schülen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schömig A. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement. Analysis of prospective risk stratification protocol in ISAR trial. *Circulation* 1997; 95: 2.015-2.021.
 7. Kastrati A, Schömig A, Dietz R, Neumann FJ, Richardt G. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation* 1993; 87: 1.498-1.505.
 8. Schwartz RS, Holmes DR Jr, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1.284-1.293.
 9. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF et al. Patterns and mechanism of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1.247-1.254.
 10. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, Pichard D, Kent KM, Satler LF et al. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanism of restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78 (Supl 3): 18-22.
 11. Keane D, Haase J, Slager CJ, Montauban E, Lehmann KG, Ozaki Y et al. Comparative validation of quantitative coronary angiography systems. Results and implications from a multicenter study using a standardized approach. *Circulation* 1995; 91: 2.174-2.183.
 12. Rodés J, Côte G, Lespérance J, Bourassa MG, Doucet S, Bilo-deau L et al. Prevention of restenosis after angioplasty in small coronary arteries with probucol. *Circulation* 1998; 97: 429-436.
 13. Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, Nishikawa H, Takayasu F, Tomihara H et al. Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the probucol angioplasty restenosis trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 855-862.
 14. Tardif JC, Côte J, Lespérance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 337: 365-372.
 15. Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S, Miyagawa M, Hashida K. Preventive effects of probucol on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1996; 132: 23-29.
 16. Bertrand M, Eugène P, McFadden EP, Fruchart JC, Van Belle E, Commeau P et al. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 863-869.
 17. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB III, Ivanhoe R et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin Restenosis Trial Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.331-1.337.
 18. Soma MR, Donetti E, Parolini C. HMGCoA reductase inhibitors: in vivo effects on carotid intima thickening in normocholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 571-578.
 19. Corsini A, Mazzotti M, Raitevi M. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: in vitro studies with inhibitors of HMGCoA reductase. *Atherosclerosis* 1993; 101: 117-125.
 20. Gellman J, Ezekowitz MD, Sarembock IJ. Effect of lovastatin on intimal hyperplasia after balloon angioplasty: a study in an atherosclerotic, hypercholesterolemic rabbit. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 251-259.
 21. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, on behalf of the FLARE study group. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty. Final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 58-69.
 22. Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, Sparano AM, Gibson CM, Kuntz RE et al. Mechanical debulking versus balloon angioplasty for treatment of diffuse in stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 277-284.
 23. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 15: 1.428-1.436.
 24. Schühlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A et al. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. *Circulation* 1998; 98: 104-111.
 25. Lau KW, Ding ZP, Johan A, Lim YL. Midterm angiographic outcome of single-vessel intracoronary stent placement in diabetic versus non diabetic patients: a matched comparative study. *Am Heart J* 1998; 136: 150-155.
 26. Di Mario C, Reimers B, Almagor, Moussa I, Di Francesco L, Ferraro M et al. Procedural and follow up results with a new balloon expandable stent in unselected lesions. *Heart* 1998; 79: 234-241.
 27. Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, McFadden EP et al. Predictor of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1.291-1.298.
 28. Sick P, Schumann E, Zindler G, Hdeisterhagen A, Junghans U, Lauer B et al. Comparative studies of rate of restenosis after implantation of Palmaz-Schatz and AVE Micro stents. *Z Kardiol* 1997; 86: 1.000-1.009.
 29. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 307-311.
 30. Goicolea Ruigómez FJ, Macaya C. Angioplastia coronaria: ¿stents siempre en arterias de más de 2,5 mm? Argumentos en contra. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 85-94.
 31. Pan M. Angioplastia coronaria: ¿stent siempre en arterias de más de 2,5 mm? Argumentos a favor. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 79-84.
 32. Marcos-Alberca Moreno P, Iñiguez Romo A, Navarro del Amo F, Serrano Antolín JM, Ibarcollín Hernández R, García Belenguero R et al. Evolución clínica y angiográfica de las lesiones dilatadas en el segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior: stent frente a balón. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 181-188.
 33. Foley DP, Melkert R, Serruys PW, on behalf of the CARPORT, MERCATOR, MARCATOR and PARK Investigators. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation* 1994; 90: 1.239-1.251.
 34. Di Luzio V, De Remigis F, De Curtis G, Paparoni S, Pecce P, Di Emidio L et al. Coronary restenosis after optimal (stent like) initial angiographic results obtained by traditional balloon angioplasty. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 645-653.
 35. Lau KW, He Q, Ding ZP, Johan A. Safety and efficacy of angiography guided stent placement in small native arteries of < 3.0 mm in diameter. *Clin Cardiol* 1997; 20: 711-716.
 36. Umans VA, Melkert R, Foley DP, Serruys PW. Clinical and angiographic comparison of matched patients with successful directional coronary atherectomy or stent implantation for primary coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 637-644.

37. Bermejo J, Botas J, García E, Elízaga J, Osende J, Soriano J et al. Mechanism of residual lumen stenosis after high pressure stent implantation: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998; 98: 112-118.
38. Serruys PW, Di Mario C, Piek J, Schroeder E, Vrints C, Prost P et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short-and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler End-points Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997; 96: 3.369-3.377.
39. Mittal S, Weiss DL, Hirshfeld JW Jr, Kolansky DM, Herrmann HC. Comparison of outcome after stenting for novo versus restenotic narrowings in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 1997; 80: 711-715.
40. Goldberg SL, Di Mario C, Hall P, Colombo A. Comparison of aggressive versus nonaggressive balloon dilatation for stent deployment on late loss and restenosis in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 1998; 81: 708-712.
41. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL III, King SB III. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 6-14.