



Síndrome coronario agudo como manifestación clínica de la reestenosis intrastent

Luis Pérez^{1,2}, Aníbal Domínguez², Eduardo Lecannelier^{1,2}, Reinaldo Venegas^{1,2}, Ángela Venegas², Felipe Constanzo^{2,a}, Karina Wilson², Isabel Robles^{1,b}, Alejandro Aguayo², Susan Taylor², Patricio Silva², Maritza Flores^{2,c}

Laboratorio de Hemodinamia Hospital Guillermo Grant Benavente¹ y Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción²

(a) Alumno de la Escuela de Medicina
(b) Tecnólogo Médico
(c) Profesora de Estadística

Recibido 19 de agosto 2013 / Aceptado 17 de noviembre 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 181 - 186

Antecedentes: La reestenosis intrastent (RES) es considerada responsable sólo de una mayor necesidad de reintervención. Sin embargo, se ha reportado que 30-60% de las RES se presentan como un síndrome coronario agudo (SCA).

Objetivo: Conocer las incidencias de SCA como manifestación de RES y su relación con mortalidad.

Método: Se analizaron pacientes que presentaron SCA como manifestación de RES y se compararon con los de presentación estable (ECE) respecto de la edad, factores de riesgo, evento clínico inicial que motivó la angioplastia coronaria (AC), stent utilizado y las características de la RES. Se comparó mortalidad a 30 días y alejada.

Resultados: Entre 2006 y 2011, analizamos 210 pacientes con RES, de los cuales 68 (32%) se

presentaron como SCA y 142 (68%) como ECE. La edad fue similar en ambos grupos (62,6 vs 62,7 años, NS). La prevalencia de diabetes fue 30% vs 22% (p=0,02), respectivamente, sin diferencias en otras características. Del grupo con SCA, 21 pacientes (31%) tuvieron un infarto con supradesnivel ST (SDST), 20 (29%) un infarto sin SDST y 27 (40%) una Angina Inestable (AI). La mortalidad a 30 días fue 2,9% vs 2,1% (NS), y la mortalidad alejada fue 12,2% vs 6,4% (p=0.4). No se identificaron predictores independientes para la presentación como SCA.

Conclusión: El SCA con todas sus manifestaciones clínicas es una presentación frecuente de RES. Estos resultados sugieren que la RES no es una entidad benigna.

Correspondencia:

Dr. Luis A. Pérez Pino
Laboratorio de Hemodinamia, Hospital Gmo. Grant Benavente,
San Martín 1436, Concepción
l.perezp@yahoo.es



Acute coronary syndrome as a clinical presentation of in-stent re-stenosis

In-stent re-stenosis (ISR) has been associated with a high incidence of reintervention, but in addition some reports indicate that acute coronary syndromes (ACS) are a frequent clinical presentation. In this study of 210 patients with ISR we found that ACS was the presenting event in 31% of patients while a stable clinical event occurred in 69%. In the ACS group 21 patients (31%) had an STEMI, 20 (29%) an NSTEMI and 27 (40%) patients presented with unstable angina. Comparing ACS vs SE groups, clinical cha-

racteristics were similar, except for diabetes which was more frequent in ACS (30% vs 22%, $p=0,02$). Thirty day mortality was 2,9% vs 2,1% ($p=ns$) and long term mortality was 12,2% vs 6,4%, respectively ($p=0,18$). In multivariate analysis, there were no independent predictors of an SCA presentation. In conclusion, ACS is a frequent clinical presentation of ISR and it is not always a benign condition.

Keywords: In stent re-stenosis, acute coronary syndrome

Introducción: La angioplastia coronaria (AC) ha demostrado ser un método seguro de revascularización coronaria, con resultados clínicos superiores al tratamiento médico, tanto en síndromes coronarios agudos (SCA), como en enfermedad crónica estable (ECE)^{1,2}.

A pesar de la evolución en la técnica, desde la AC con balón a los stents con droga, la AC se asocia a una incidencia variable de reestenosis (RES) y a la necesidad de una nueva intervención coronaria.

La RES ha sido considerada una entidad clínicamente benigna, con angina estable como su principal manifestación y, por ende, de baja mortalidad. Sin embargo, recientes publicaciones han demostrado que alrededor de un 30% a 60% de las RES se presentan como un nuevo SCA con el consiguiente riesgo de infarto y de muerte³⁻⁷. En nuestro centro, cuando estudiamos las formas de presentación de las RES, observamos que el 70% se presenta de manera estable y el 30% restante como un SCA (datos no publi-

cados).

El objetivo de nuestro trabajo fue conocer la incidencia de SCA como presentación clínica de una RES, analizar las características clínicas de los pacientes y su influencia en la mortalidad precoz y alejada.

Método: Se analizó la base de datos del Laboratorio de Hemodinamia del Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción, en el período Enero 2006 a Diciembre 2011, y de manera retrospectiva se buscaron los casos de pacientes con diagnóstico de RES. Identificado el grupo, se clasificó según la presentación clínica de la RES: SCA y ECE. El grupo SCA incluyó el Infarto agudo al miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (c/SDST), el IAM sin elevación del segmento ST (s/SDST) y la angina inestable (AI). La ECE incluía todos los casos con dolor anginoso y/o disnea (equivalente de isquemia), de carácter estable con biomarcadores negativos. Posteriormente, se



analizó la edad, el sexo, los factores de riesgo, el motivo de la AC inicial, el tipo de Stent utilizado en la AC inicial, el tipo de RES de acuerdo a la clasificación de Mehran⁸, la arteria comprometida, el tratamiento efectuado, y se compararon ambos grupos.

Se comparó la mortalidad precoz (antes de 30 días) y la mortalidad alejada (después de 30 días). Para la correcta obtención de estos datos se recurrió al Registro Civil e Identificación.

RES fue definida como una estenosis angiográfica mayor al 50% del diámetro de la luz del vaso y/o stent producida por lo menos un mes después de la intervención primaria. Sólo fueron incluidos en este análisis, los pacientes en quienes el vaso previamente tratado y con RES era el responsables del evento actual.

Análisis Estadístico: El análisis de tabulación cruzada fue realizado mediante test de Chi-cuadrado. Se aplicó Test de Student o Test de Fisher según correspondiera. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Se aplicó un análisis de regresión logística (Procedimiento "Backward Stepwise") para identificar los predictores de manifestación aguda (SCA) de una RES.

Resultados

A un total de 2.286 AC en el período estudiado se aplicó un filtro con las palabras reestenosis, ultrasonido, angioplastía previa, trombosis y se obtuvieron 600 casos cuyos informes fueron revisados manualmente, obteniendo un total de 284 pacientes. Luego se descartaron aquellos casos con datos clínicos incompletos, aquellos cuyo diagnóstico resultó ser una trombosis subaguda y no una RES, y los pacientes cuya lesión coronaria culpable no correspondía al vaso tratado en el evento inicial.

Finalmente, 210 pacientes fueron incluidos en este análisis, de los cuales 68(32%) se presentaron como SCA y 142 (68%) como ECE. La edad promedio fue similar en ambos grupos (62,6 vs 62,7 años, $p=ns$). Las características clínicas basales se presentan en la Tabla 1. Sólo la prevalencia de diabetes fue superior en los pacientes que se presentaron como SCA (30% vs 22%, $p=0,036$).

El tiempo promedio transcurrido entre el evento inicial y la RES fue 10,8 meses en el grupo SCA y 15 meses en el grupo ECE ($p=0,45$).

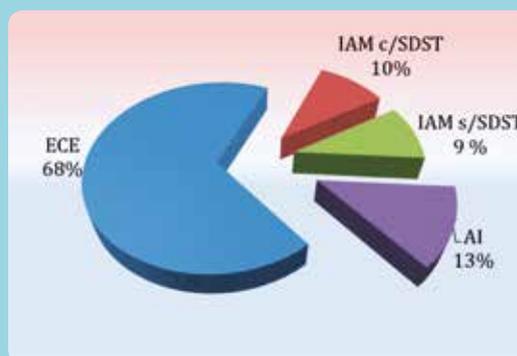
En el grupo que presentó SCA como manifestación de RES, más de la mitad de los pacientes se presentaron con un infarto agudo al miocardio, de los cuales el 50% fue

Tabla 1. Características clínicas basales

		SCA (n=68)	ECE (n=142)	p
Edad		62,6 ± 10,8	62,7 ± 10,8	0,547
Sexo				
	Mujeres	12 (18%)	27 (19%)	0,101
	Hombres	56 (82%)	114 (81%)	
Factores de Riesgo				
	DM	20 (30%)	31 (22%)	0,036
	HTA	46 (67%)	100 (71%)	0,888
	DSL	14 (21%)	21 (15%)	0,334
	Tabaco	14 (21%)	28 (20%)	1

DM: Diabetes, HTA: Hipertensión, DSL: Dislipidemia.

Figura 1. Presentación clínica de la reestenosis



ECE: enfermedad coronaria estable; IAM c/SDST: infarto con elevación del ST; IAM s/SDST: infarto sin elevación del ST; AI: angina inestable.

con elevación del segmento ST (Figura 1).

En relación al evento índice que motivó la primera AC (Tabla 2), fue un cuadro coronario agudo en 46 (68%) pacientes del grupo SCA vs 75 (53%) pacientes en el grupo ECE (NS). La arteria descendente anterior fue el principal vaso tratado en ambos grupos (65% en SCA vs 59% en ECE, NS). En ambos grupos, el stent no recubierto (BMS) fue el más utilizado (96 % vs 86 %, $p=ns$, respectivamente). Todos los pacientes recibieron antiagregación plaquetaria por al menos un mes.

Al analizar las características de la reestenosis (Tabla 3), la lesión de tipo difusa fue la predominante en ambos grupos (86,4% vs 76,3%) y el tratamiento de elección fue una AC con stent con droga en el 54% del grupo SCA y en el 42% en los pacientes con ECE (NS).

La mortalidad global de los pacientes con RE fue 10,4%. La mortalidad a 30 días fue 2,9% en el grupo SCA vs 2,1% en el grupo ECE (NS). En el seguimiento alejado (23±8 meses) los pacientes con RES que presentaron un evento agudo tuvieron una mayor mortalidad, sin em-



Tabla 2 . Descripción del Evento Clínico Inicial

		SCA (n=68)	ECE (n=142)	p
Evento clínico				
ECE	Total	22 (32%)	67 (47%)	0,242
SCA	Total	46 (68%)	75 (53%)	
	STEMI	25 (54%)	41 (54,6%)	
	NSTEMI	13 (28,3%)	22 (29,4%)	
	AI	8 (17,7%)	12 (16%)	
Tipo de Stent				
	Convencional	63 (94,2%)	123 (86%)	0,006
	Con droga	3 (4,4%)	17 (12,6%)	
Arteria Culpable				
	ADA	44 (64,7%)	84 (59,3%)	0,954
	ACX	8 (13,2%)	21 (14,6%)	
	ACD	13 (20,6%)	33 (23,4%)	
	Otras	3 (1,5%)	4 (2,7%)	

ADA: arteria descendente anterior; ACX: arteria circunfleja; ACD: arteria coronaria derecha; STEMI: Infarto con supra desnivel de ST; NSTEMI: infarto sin supra desnivel de ST; AI: angina inestable; SCA: síndrome coronario agudo.

Tabla 3. Características de la reestenosis

		SCA (n=68)	ECE (n=142)	P. value
Reestenosis (RES)				
	Difusa	58 (86,4%)	108 (76,35%)	0,272
	Focal	10 (13,6%)	34 (23,7%)	
Nueva AC				
	Convencional	10 (15%)	35 (25%)	0,226
	Con droga	37 (54%)	60 (42,1%)	
Tiempo promedio de Presentación (meses)		10,8	15,0	0,46

de los cuales más de la mitad debuta con un infarto agudo al miocardio.

La reestenosis del stent continúa siendo el “Talón de Aquiles” de la angioplastia coronaria y el desarrollo tecnológico actual ha estado dirigido a disminuir su aparición. La incidencia de RES fluctúa entre 16 y 44% en los stents no recubiertos^{9,10} y, a pesar de la evolución de los stents con drogas, la necesidad real de una reintervención por RES con estos stents varía entre 5-10%¹¹. Independiente del tipo de stent utilizado, el mecanismo de la RES es una proliferación neointimal excesiva y su consecuencia más preocupante la necesidad de una reintervención, ya sea con una nueva AC o con cirugía de revascularización¹². Sin embargo, diversos estudios han demostrado que la RES no siempre se manifiesta como una entidad estable³⁻⁶. Baine y cols, en una serie que incluyó 744 pacientes con una reestenosis clínica, el 50% se presentó con un SCA sin elevación del ST y el 18% con un IAM con SDST³. De igual manera en la serie publicada por Drozd se observó que el 43% de las RES se presentó como SCA, la que su vez se asociaba a una mayor incidencia de muerte o infarto (6,9 vs 1,6%)⁷. En nuestro estudio, que incluyó 210 pacientes con RES clínica, 32% de los pacientes debutó con SCA (31% IAM c/SDST, 29% IAM s/SDST y 40% con angina inestable). Hasta el momento no se han identificado predictores para esta presentación y en esta serie las características clínicas y angiográficas fueron similares en ambos grupos (SCA y ECE). La única diferencia estadísticamente significativa fue la mayor prevalencia de diabetes en el grupo con SCA (30% vs 22%, p=0.03). Debido a que la mayoría de los stents implantados en ambos grupos fueron no recubiertos con drogas no es posible saber si el tipo de stent influyó en la presentación clínica de la RES.

No hay claridad sobre el mecanismo que explique la

Figura 2 . Mortalidad precoz y alejada según presentación clínica



SCA: Síndrome coronario agudo
ECE: Enfermedad coronaria estable

bargo, la diferencia no fue significativa (12,2% vs 6,4%, p=0,4) (Figura 3). La mitad de los fallecidos en el seguimiento fueron pacientes cuya presentación de RE fue un IAM c/SDST.

En el análisis multivariado incluyendo las variables sexo, edad, presencia de Diabetes, Hipertensión, Dislipidemia y Tabaquismo, evento de presentación y arteria culpable, no se identificaron predictores independientes para la manifestación SCA de la RES.

Discusión: El principal hallazgo de nuestro estudio es la confirmación que la reestenosis intrastent está muy lejos de ser una condición benigna. En esta serie, un tercio de los pacientes con reestenosis se presenta con un SCA,



presentación maligna de la RES. En primer lugar, la probabilidad de una trombosis es muy baja. El tiempo promedio entre el evento índice y la RES fue 12,5 meses y la mayoría fueron stents no recubiertos, lo que permite asumir que tenían una endotelización completa. Estudios histopatológicos han confirmado que los componentes de la neoíntima son similares entre ambos tipos de stents¹³ y que inducen una inflamación crónica con disfunción endotelial que lleva a la aparición de una neoaterosclerosis, que sería la responsable de RES y/o trombosis un poco más tardía¹⁴⁻¹⁷. Esta neoaterosclerosis es más frecuente y más precoz en los stents con drogas que en los stents convencionales¹⁷, probablemente, debido a la inflamación relacionada a las drogas y/o polímeros. Aunque el principal mecanismo para una trombosis tardía es el retardo en la endotelización de los stents, la ruptura neointimal en una neoaterosclerosis podría ser un factor a considerar¹⁷. El segundo hallazgo de nuestro estudio es el impacto clínico negativo de la presentación “maligna” de la RES. Aún cuando la diferencia no alcanza significación estadística, el grupo de pacientes con SCA presentó una mayor (aunque no significativa) mortalidad alejada (12,2% vs 6,4%, $p=0,4$). En este sentido, el estudio PRESTO que comparó los resultados clínicos de 824 pacientes con

RES que se presentaron con SCA vs 617 con angina estable, demostró que a los 9 meses el grupo con SCA tenía una mayor incidencia de eventos clínicos adversos (35% vs 22%, $p<0,001$), determinados por una mayor necesidad de reintervención coronaria (33% vs 21%, $p<0,001$) y una mayor mortalidad (2% vs 0,5%, $p=0,008$)¹⁸. La elevada mortalidad alejada observada en nuestra serie puede explicarse por la alta tasa de incidencia de IAM c/SDST (21 de 68 pacientes), grupo no incluido en el estudio PRESTO. Nosotros observamos que la mitad de los fallecidos en el grupo con SCA fueron pacientes que se presentaron con un infarto con elevación del segmento ST. Este hallazgo no alcanzó significancia, probablemente, por el escaso número de pacientes de nuestra serie.

Limitaciones: Es un estudio retrospectivo, de un sólo centro y con un tamaño muestral pequeño.

Los datos de mortalidad fueron obtenidos por medio de la base de datos del Registro Civil de Chile, con los diagnósticos de los profesionales que asistieron al fallecimiento, lo que impidió analizar cada uno de los casos para poder definir la causa exacta del deceso.

En resumen, los eventos coronarios agudos son una presentación frecuente de la reestenosis intra-stent que, por lo tanto, no siempre es una condición benigna.

Referencias:

1. MEHTA SR, CANNON CP, FOX KA, WALLENTIN L, BODEN WE, SPACEK R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-17.
2. DE BRUYNE B, PIJLS NH, KALESAN B, BARBATO E, TONINO PA, PIROTH Z, et al. N Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012 Sep 13;367:991-1001.
3. BAINEY KR, NORRIS CM, GRAHAM MM, GHALI WA, KNUDTSON ML, WELSH RC. Clinical in-stent restenosis with bare metal stents: is it truly a benign phenomenon? *Int J Cardiol*. 2008;128:378-82.
4. WALTERS DL, HARDING SA, WALSH CR, WONG P, POMERANTSEV E, JANG IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2002;89:491-4.



5. CHEN MS, JOHN JM, CHEW DP, LEE DS, ELLIS SG, BHATT DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006;151:1260-4.
6. NAYAK AK, KAWAMURA A, NESTO RW, DAVIS G, JARBEAU J, PYNE CT, et al. Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ J*. 2006;70:1026-9.
7. DROZD J, WOJCIK J, MALEK R, KORONA B, ZAPOLSKI T, WYSOKINSKI A. Acute coronary syndrome - a frequent clinical manifestation of bare metal in-stent restenosis. *Kardiol Pol*. 2010;68:637-45
8. MEHRAN R, DANGAS G, ABIZAID AS, MINTZ GS, LANSKY AJ, SATLER LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-8
9. MOSES JW, LEON MB, POPMA JJ, FITZGERALD PJ, HOLMES DR, O'SHAUGHNESSY C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
10. CUTLIP DE, CHAUHAN MS, BAIM DS, HO KK, POPMA JJ, CARROZZA JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2082-9.
11. LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHON M, DE SIMONE G, FERGUSON TB, FLEGAL K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:480-6.
12. WELT FG, ROGERS C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1769-76.
13. CHIEFFO A, FOGLIENI C, NODARI RL, BRIGUORI C, SANGIORGI G, LATIB A, et al. Histopathology of clinical coronary restenosis in drug-eluting versus bare metal stents. *Am J Cardiol*. 2009;104:1660-7.
14. INOUE K, ABE K, ANDO K, SHIRAI S, NISHIYAMA K, NAKANISHI M, et al. Pathological analyses of long-term intracoronary Palmaz-Schatz stenting: Is its efficacy permanent? *Cardiovasc Pathol* 2004;13:109-15.
15. HASEGAWA K, TAMAI H, KYO E, KOSUGA K, IKEGUCHI S, HATA T, et al. Histopathological findings of new in-stent lesions developed beyond five years. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:554-8.
16. NAKAZAWA G, VORPAHL M, FINN AV, NARULA J, VIRMANI R. One step forward and two steps back with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:623-8.
17. NAKAZAWA G, OTSUKA F, NAKANO M, VORPAHL M, YAZDANI SK, LADICH E, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1314-22.
18. ASSALI AR, MOUSTAPHA A, SDRINGOLA S, DENKTAS AE, WILLERSON JT, HOLMES DR JR, et al. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). *Am J Cardiol*. 2006;98:729-33.