

- 1006-1014.
105. Reddy BR, Kloner RA, Przyklenk K: Early treatment with deferoxamine limits myocardial ischemic reperfusion injury. *J Free Radic Biol Med* 1989; 7: 45-52.
106. Lesnefsky EJ, Repine JE, Horwitz LD: Deferoxamine pretreatment reduces canine infarct size and oxidative injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 1103-1109.
107. Menasche P, Pasquier C, Bellucci S et al: Deferoxamine reduces neutrophil mediated free radical production during cardiopulmonary bypass in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 582-589.
108. Luluaga IT: Prevención de la injuria de reperfusión con deferoxamina en la cirugía de bypass aortocoronario. *Rev Arg Cardiol* 1990; 58: 117-124.
109. Ferreira R, Burgos M, Milei J et al: Effect of supplementing cardioplegic solution with deferoxamine on reperfused human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 708-714.
110. Ferreira R, Llesuy S, Milei J et al: Assessment of myocardial oxidative stress in patients after myocardial revascularization. *Am Heart J* 1988; 115: 307-311.
111. Kloner RA, Fishbein MC, Braunwald E, Maroko PR: Effect of propranolol on mitochondrial morphology during acute myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1978; 41: 881-886.
112. Milei J, Ferreira R, Llesuy S et al: Reduction of reperfusion injury with preoperative rapid intravenous infusion of taurine during myocardial revascularization. *Am Heart J* 1992; 123: 339-345.

## Hacia un nuevo modelo de reestenosis coronaria sintomática

ALFREDO RODRIGUEZ (h)

Departamento de Cardiología Intervencionista, Sanatorio Anchorena, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 12/92. Aceptado: 3/93

Dirección para separatas: Dr. Alfredo Rodríguez (h), Ayacucho 1547, 10º piso, Capital Federal, Argentina

Desde los trabajos experimentales y clínicos realizados por Block<sup>1, 2</sup> hasta el clásico estudio anatomopatológico efectuado por Faxon en 1983,<sup>3</sup> la hiperplasia fibrointimal fue la causa considerada como más frecuente relacionada con la reestenosis coronaria posangioplastia.<sup>4, 5</sup> Si bien se hallaron factores trombóticos asociados,<sup>6</sup> la hiperplasia fibrointimal continuó llamando la atención de investigadores básicos y clínicos. Como consecuencia se llevaron a cabo innumerables trabajos para explicar los mecanismos biológicos y humorales involucrados en la fisiopatogenia de la misma.<sup>7, 8</sup>

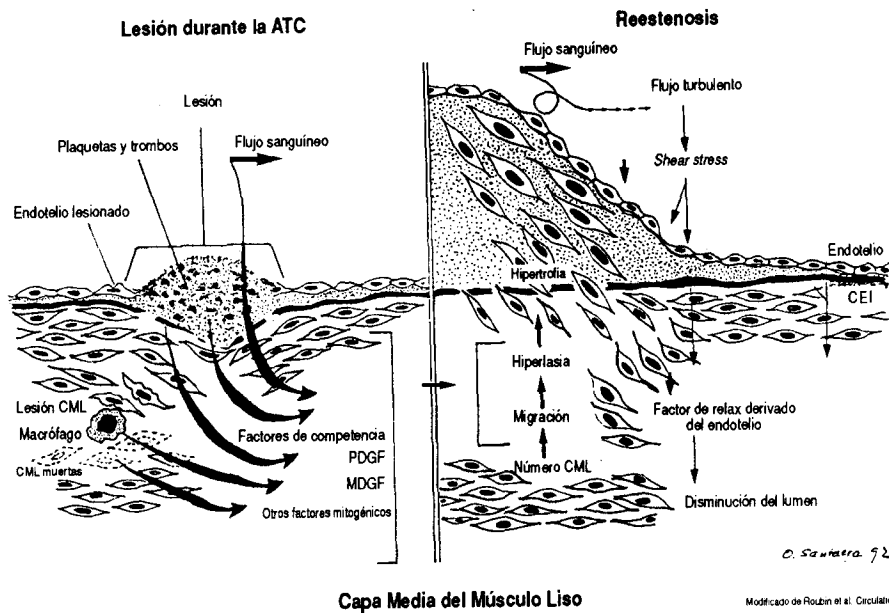
### BIOLOGIA DE LA HIPERPLASIA FIBROINTIMAL

La lesión endotelial que se produce invariablemente posangioplastia desarrolla una serie de mecanismos a nivel de las plaquetas, las células endoteliales y el músculo liso que se traduce en una proliferación y migración patológica celular de este último que desarrolla en una hiperplasia fibrointimal con posterior reestenosis. La agregación plaquetaria luego del daño endotelial libera factores de crecimiento celular, entre otros el PDGF. Estos factores de crecimiento estimulan a las células del músculo liso para su proliferación y posterior migración hacia la íntima. Las células del músculo liso pierden la capacidad de contraerse y aumentan la propie-

dad de dividirse.<sup>9-11</sup>

En una primera etapa, el engrosamiento intimal es producto del aumento del número de células; posteriormente éstas dejan de dividirse y aumentan su volumen celular por incremento del tejido conectivo y de la matriz extracelular (fig. 1).<sup>12</sup> **La injuria directa a las células del músculo liso, tanto mecánica como inflamatoria, parece ser esencial para el proceso de hiperplasia fibrointimal, y en esto la profundidad de la lesión, involucrando la túnica media, más que la extensión, estaría relacionada con el proceso de reestenosis.**<sup>8, 12-14</sup>

La hiperplasia fibrointimal como fenómeno "cicatrizal" posterior a la lesión no fue capaz de explicar por qué sólo el 30-40% de las lesiones sometidas a angioplastia desarrolla reestenosis coronaria sintomática. Existirían otros factores asociados, como la recuperación elástica del vaso, trombosis local, etc., que acompañarían al proceso de hiperplasia fibrointimal.<sup>8, 15</sup> Sin embargo, durante todos estos años se trató la reestenosis coronaria basada principalmente en dos premisas: 1) la hiperplasia fibrointimal, aun desencadenada en el momento de la angioplastia, es un fenómeno **lento, gradual** y clínicamente con repercusión hemodinámica dentro de los seis primeros meses posteriores al procedimiento y 2) los estudios angiográficos mostraron que el porcentaje de reestenosis aumentaba del



C. Serruys 92.

Modificado de Roubin et al. *Circulation* 1989

Fig. 1. Pérdida de la hiperplasia fibrointimal (modificado de Roubin y colaboradores, 1989).

primero al tercer mes y hasta el sexto, lo que se correlacionaba de manera directa con los mecanismos biológicos de la hiperplasia fibrointimal.<sup>16, 17</sup> Todos los métodos para la detección y tratamiento de este epifenómeno luego de la angioplastia estuvieron dirigidos en ese sentido.

#### ANGIOGRAFIA A LAS 24 HORAS. VALOR PREDICTIVO

Serruys<sup>16</sup> con sus estudios angiográficos a los 30 días y 3 y 6 meses, y Nobuyoshi<sup>17</sup> con estudios seriados, al primer día, 1, 3 y 6 meses, permitieron que aquél elaborara su teoría de reestenosis en función del tiempo, construyendo un modelo gaussiano para la curva de reestenosis coronaria. Esto basado en sus propios hallazgos y en los de Nobuyoshi,<sup>17</sup> quien le agregó a la experiencia de Serruys<sup>16</sup> la información obtenida con el estudio angiográfico en el primer día posangioplastia. En dicho trabajo, en la angiografía a las 24 horas, la progresión precoz de la reestenosis no se correlacionó con un mayor número de reestenosis alejada, focalizando la importancia sólo sobre los cambios encontrados entre el primer y el tercer mes, al igual que los hallazgos del grupo de Rotterdam: *Reestenosis en función del tiempo*. Estas experiencias volcaron toda la investigación y tratamiento del problema de la reestenosis en el mediano plazo y relacionada con la hiperplasia fibrointimal.

En el mismo año en que se publicaron estos dos trabajos, nuestro grupo inició un protocolo de reestudio angiográfico seriado y consecutivo (en el primer día y al sexto mes) a fin de encon-

trar variables predictivas angiográficas precoces de reestenosis alejada.<sup>18</sup> La discordancia entre hiperplasia fibrointimal y número relativo de reestenosis coronaria sintomática fue la hipótesis del trabajo.

Dos poblaciones fueron halladas en el análisis cuantitativo de las angiografías realizadas el primer día posangioplastia: a) sin progresión de la estenosis residual y b) con progresión de la misma.

En nuestra serie, estos hallazgos tuvieron alto valor predictivo para reestenosis sintomática en la evolución alejada.<sup>18</sup> El 70% de las lesiones con progresión de la estenosis residual al primer día, presentaron reestenosis angiográfica significativa en el seguimiento *versus* menos del 10% cuando no tuvieron progresión. Este valor predictivo de la angiografía a las 24 horas fue recibido en un primer momento con cautela y resultó objeto de controversias. Desde una cuantificación angiográfica deficiente hasta una técnica dudosa en la angioplastia, fueron algunas de las objeciones formuladas, así como la falta de correlación con el estudio efectuado por Nobuyoshi.<sup>17</sup>

Nuevas técnicas de cuantificación angiográficas más precisas y en una mayor población nos impulsaron a continuar nuestra línea de investigación.<sup>19</sup> Un nuevo estudio se realizó 2 años después analizando no sólo el porcentaje de reestenosis en cada grupo, sino comparando en los pacientes con reestenosis alejada y sin ella qué cambios habrían tenido en las primeras 24 horas posteriores a la angioplastia.<sup>20</sup> Así,

### Correlación entre la pérdida precoz de la Ganancia Inicial (mm y %) y la Reestenosis Alejada.

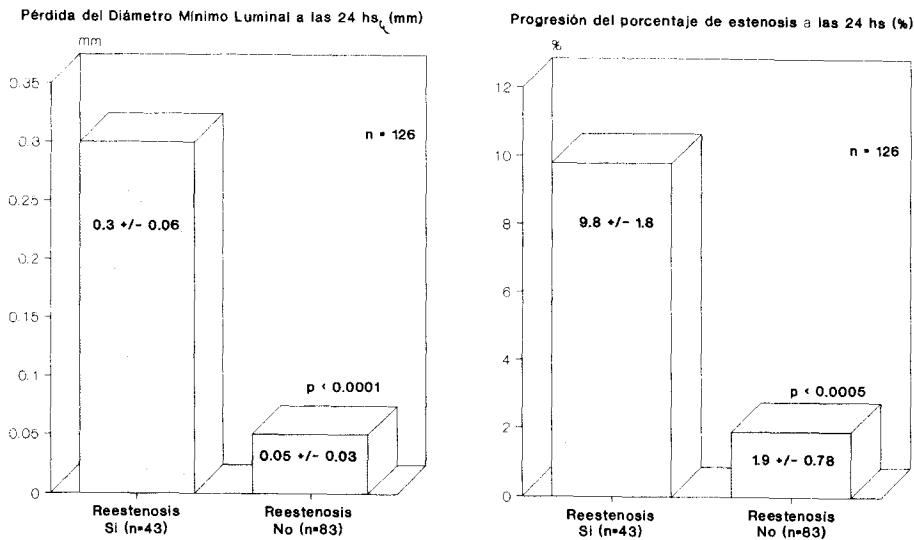


Fig. 2. Pérdida de la ganancia durante las primeras 24 horas en las lesiones con o sin reestenosis.

aquellos pacientes que presentaron reestenosis alejada durante las primeras 24 horas ya habían perdido más de 0,3 mm de la ganancia inicial, mientras que la población sin reestenosis alejada había perdido en ese lapso sólo 0,05 mm ( $p < 0,0001$ ). Del mismo modo, en los pacientes reestenosados el diámetro de la estenosis residual se incrementó 9,8% durante las primeras 24 horas (fig. 2).

Este hallazgo se mantuvo sin tener en cuenta la definición utilizada de reestenosis (cualitativa o cuantitativa). De la misma manera, de todas las reestenosis, más de las dos terceras partes habían sufrido una pérdida precoz de su ganancia durante las 24 horas, demostrando que este hallazgo angiográfico se asociaba con un alto grado de reestenosis alejada.<sup>20</sup> Otro punto de interés se vio reflejado en el hecho de que la característica morfológica de la lesión tuvo relación con el grado de pérdida a las 24 horas. En esta serie, las placas tipo A tuvieron sólo un 11% de pérdida de la luz. Asimismo, el grupo con pérdida de la ganancia tuvo 75,9% de placas complejas versus 33% en el grupo que no modificó su luz durante las primeras 24 horas.<sup>18</sup> Esto podría relacionar las características de la placa con el número de reestenosis alejada.

Otros trabajos en los últimos tiempos parecieron dar primordial importancia a la pérdida precoz de la ganancia en relación con el fenómeno de reestenosis alejada.<sup>15, 21</sup>

### NUEVO MODELO DE REESTENOSIS CORONARIA SINTOMÁTICA

Ante el hecho comprobado de que determinado grado de hiperplasia fibrointimal se desarrolla en todas las lesiones posangioplastia, y en la evidencia del valor que puede tener la pérdida precoz de la ganancia en el desarrollo ulterior de reestenosis alejada, podemos imaginar un algoritmo conformando un "modelo" ideal de reestenosis coronaria, si por tal definimos a la lesión obstructiva significativa ( $> 50\%$ ) en el estudio angiográfico alejado. Como vemos en la figura 3, luego de la injuria posterior a la angioplastia transluminal coronaria (ATC) se desarrollaría siempre hiperplasia fibrointimal. En este punto se pueden producir precozmente dos situaciones, que la lesión no pierda (rama izquierda) o que pierda (rama derecha) parte de lo que ganó con la angioplastia. Como vimos, esto ocurre en las primeras horas luego de la ATC. Si está en la rama izquierda del algoritmo, la lesión sólo sufrirá reestenosis significativa por vía de la hiperplasia fibrointimal, que dependerá del grado de daño y de la morfología de la lesión. Como hemos visto, si la lesión no es amplia (con técnica de balón convencional), el porcentaje de reestenosis sintomática sería bajo (alrededor del 10-15%). Por el contrario, en la rama derecha del algoritmo, al perder precozmente parte de lo que había ganado, la hiperplasia fibrointimal ulterior se sumaría a esta pérdida para conformar la reestenosis coronaria sintomática subsiguiente. En estas lesiones habría un doble mecanismo,

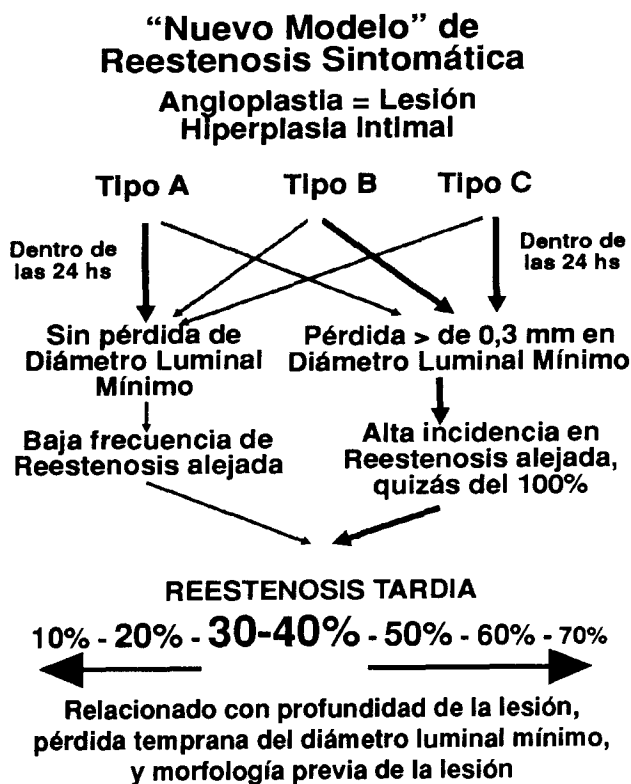


Fig. 3. Algoritmo referido a los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en la reestenosis. El porcentaje de reestenosis alejada dependerá del grado de prevalencia de las lesiones (ramas izquierda o derecha del algoritmo).

la pérdida precoz más la hiperplasia fibrointimal. El porcentaje de reestenosis coronaria sintomática dentro de los 6 meses podría ser muy alto, incluso llegar al 100%, dependiendo de la magnitud de la pérdida y de la profundidad de la lesión en la capa media, que como vimos es el mayor estimulante para desencadenar una hiperplasia fibrointimal importante.

Si nuestros pacientes presentan principalmente lesiones que provienen de la rama izquierda del algoritmo, nuestra proporción de reestenosis será baja; por el contrario, si provienen de la rama derecha, el porcentaje de reestenosis alejada puede ser muy alto.

El porcentaje de reestenosis alejada dependerá de la manera en que ingresen nuestros pacientes; así, si existen muchos que pierden precozmente, la reestenosis será alta y viceversa si predominan los que no pierden.

Como vimos en nuestra serie, la morfología de la placa tuvo real importancia ya que fueron las placas complejas las que más pérdida del lumen interno tuvieron dentro de las 24 horas. Es probable que si nuestra angioplastia fuera

de placas tipo A solamente, nuestra incidencia de reestenosis alejada podría ser sorprendentemente baja.

El tipo de material utilizado también tendría relación. El catéter balón es probable que sea el que menos daño provoca, pero quizás el que mayor pérdida precoz produzca, sobre todo en placas excéntricas. El aterótomo direccional, el rotablator y el stent<sup>22-24</sup> producen menor pérdida precoz pero mayor alteración y pueden ser útiles en especial en placas excéntricas y en aquellas lesiones que evidencien pérdida precoz, y su indicación sería muy cuestionable en placas concéntricas tipo A. Toda nueva terapéutica que produzca una lesión más importante con mayor hiperplasia fibrointimal (aterectomía láser, etc.) pero con una menor pérdida precoz debería estar reservada al momento de objetivación de la pérdida y podría ser cuestionable su utilización *d'amblyée* cuando desconocemos la evolución que tendrá la lesión tratada (con o sin pérdida temprana). Esta forma de encarar el problema de la reestenosis coronaria sintomática quizás acerque más fisiopatológicamente al enfermo angioplastiado hacia el clínico y el hemodinamista, y así podría contestarse la histórica pregunta: ¿por qué si en el 100% de las lesiones post-ATC se desarrolla hiperplasia fibrointimal sólo el 30-40% presenta reestenosis coronaria sintomática dentro de los 6 meses ulteriores?

**BIBLIOGRAFIA**

1. Block PC, Baushmaun KL et al: Transluminal angioplasty correlation of morphologic and angiographic findings in an experimental model. *Circulation* 1980; 61: 778-785.
2. Block PC, Myler RK, Sterzer S et al: Morphology after transluminal angioplasty in human beings. *N Engl J Med* 1981; 305: 382-385.
3. Faxon D, Sauboun T, Weber V et al: Restenosis following transluminal angioplasty in experimental atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 189.
4. Giraldo AA, Esposito OM, Meis JM: Intimal hyperplasia as a cause of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 173-175.
5. Austin GE, Ratliff NB, Hollman J, Tabei S, Philips DF: Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for current coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 369-375.
6. Chesebro JH, Lam JYT, Badimon L, Fuster V: Restenosis after arterial angioplasty: A hemorrhheologic response to injury. *Am J Cardiol* 1987; 60: 10B-16B.
7. Lam JYT, Chesebro JH, Steele PM, Dewanjee MK, Badimon L, Fuster V, Byrne JM, Lamb MB, Wendland BI: Deep arterial injury during experimental angioplasty: Relationship to a positive <sup>111</sup>indium-labeled platelet scintigram, quantitative platelet deposition, and mural thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1380-1386.
8. Liium RG, King S: Restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1989; 79: 1374.
9. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF: The biology of pla-

- telet-derived growth factor. *Cell* 1986; 46: 155-169.
10. Assoian RK, Grotendorst GR, Miller DM, Sporn MB: Cellular transformation by coordinate action of three peptide growth factors from human platelets. *Nature* 1984; 309: 804-806.
  11. Haundenschild CC, Schwartz SM: Endothelial regeneration: II. Restitution of endothelial continuity. *Lab Invest* 1979; 41: 407-418.
  12. Clowes AW, Schwartz SM: Significance of quiescent smooth muscle migration in the injured rat carotid artery. *Circ Res* 1985; 56: 139-145.
  13. Johnson DE, Selmon MR, Simpson JB: Primary stenoses and restenoses excised by peripheral atherectomy: a histologic study (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 173A.
  14. Walker LN, Ramsay MM, Bowyer DE: Endothelial healing following defined injury to rabbit aorta: Depth of injury and mode of repair. *Atherosclerosis* 1983; 47: 123-130.
  15. El Tamini H, Davis G, Halkett D et al: Very early predictions of restenosis after successful coronary angioplasty: anatomic and functional assessment. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 259-264.
  16. Serruys PW, Luijten HE, Beutt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, Van de Brand M, Reiber JHC, Ten Katen HJ, Van Es GA, Hugenholtz PG: Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: A time-related phenomenon: A quantitative angiographic follow-up study in 342 patients at 1, 2, 3 and 4 months. *Circulation* 1988; 77: 361-371.
  17. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H et al: Restenosis after successful PTCA: Serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 616.
  18. Rodríguez A, Santaera O, Risau G et al: Early repeat coronary angiography predicts late restenosis after successful coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1990; 86: 438.
  19. Rodríguez A, Risau G, Santaera O et al: Quantitative assessment of unstable plaque using videodensitometric and geometric digital analysis. *Eur Heart J* 1991; 12: 888.
  20. Rodríguez A, Larribau M, Santaera O et al: Early decreases in minimal lumen diameter after PTCA are associated with higher incidence of late restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 34A: 851-859.
  21. Irrigüez A, Macaya C, Goicolea J et al: Angiographic quantitative analysis 24 hours after Palmaz-Schatz stent implantation: A prospective study. *Eur Heart J* 1991; 12: 2138.
  22. Umans V, Hermanus W, Serruys P et al: Directional coronary atherectomy vs balloon angioplasty: a matched comparative quantitative angiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 (3): 795: 1/276.
  23. Medina A, Hernández E, Pan M et al: Serial angiographic observations after successful directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 952-2, 19,3.
  24. Villa A, Irving F, Elles S et al: The use of atherectomy devices in coronary lesions of different morphology and location. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 731-732.

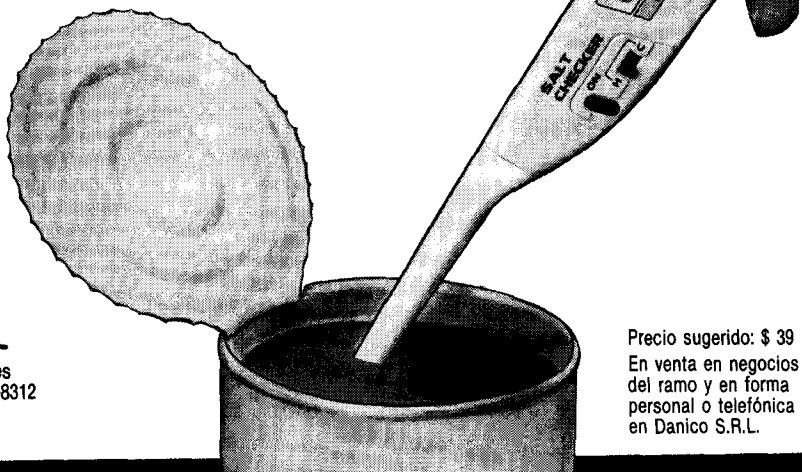
## “—Controle la sal...”

(¿Cuántas veces se lo ha dicho a sus pacientes?)

... Y frecuentemente sólo le quedó la esperanza de que se cumplieran sus indicaciones. Hoy, Salt Checker hace efectivo ese control, porque aún cuando el paciente realmente utilice poca sal, ignora la que contienen los productos envasados, congelados, preparados, pastas, chacinados, embutidos, concentrados, deshidratados, enlatados, quesos, salsas... alimentos que suelen llegar a su mesa generosamente presaborizados con cloruro de sodio. Salt Checker es un instrumento sumamente accesible que mide el contenido de sal en alimentos en sólo 3 segundos, brindando información cuantitativa (% de sal) y también cualitativa

(contenido alto, normal o bajo de sal). Por eso es imprescindible para un efectivo control de la dieta.

Salt Checker: su aliado... y el mejor invitado a la mesa de sus pacientes.



Garantiza y distribuye:

**D DANICO SRL**

Casa Central: Pasteur 528, Piso 1º - 1028 Buenos Aires  
Tel. 951-0875/5509 y 952-6424 - Fax: 953-8312  
Sucursal Caballito: Hortiguera 7 (alt. Rivadavia 5800)  
1406 Buenos Aires - Tel. 431-3596

Precio sugerido: \$ 39  
En venta en negocios del ramo y en forma personal o telefónica en Danico S.R.L.