

# Seguimiento angiográfico a 6 años de un paciente con oclusión total crónica tratada con múltiples stents convencionales más rapamicina oral por 13 días

Angiographic 6 years follow-up of a chronic total closure successfully treated with BMS implantation followed by oral rapamycin

Juan Mieres<sup>1</sup>, Hernán Pavlowsky<sup>1</sup>, Diego Ascarrunz<sup>1</sup>, Alfredo Matías Rodríguez-Granillo<sup>1</sup>, Carlos Fernández-Pereira<sup>1</sup>

## RESUMEN

Presentamos un seguimiento angiográfico de 76 meses en un paciente con oclusión total crónica (CTO), tratado con una estrategia combinada de angioplastia coronaria percutánea (PCI) con múltiples stents convencionales (BMS) más rapamicina por vía oral (RO) durante 13 días post-PCI.

El paciente presentaba varios factores de riesgo de restenosis intrastent (ISR), incluyendo síndrome metabólico, un largo segmento de CTO, vasos de fino diámetro y BMS en overlapping.

Este fue tratado con tres BMS que dan una longitud del stent de 64 mm, un diámetro luminal mínimo posterior a la implantación de 1,82 mm con un diámetro de referencia de 2,71 mm.

El paciente estuvo asintomático por 75 meses tras lo cual presenta una disnea CF III, que podría ser atribuida a sobrepeso.

Después de estudios funcionales se decide su estudio angiográfico observándose la permeabilidad de los stents en todos sus segmentos sin ISR, con diámetro mínimo luminal de 1,61 mm, lo que significa una pérdida tardía de 0,21 mm. Se realizó el análisis de vaso-reactividad con adenosina, que fue normal y un diámetro luminal mínimo de 2,24 mm posinfusión.

Presentamos una breve revisión de esta estrategia de PCI.

**Palabras claves:** rapamicina oral, stents convencionales, restenosis, stents liberadores de fármacos, oclusión total crónica.

## ABSTRACT

We present a 76-month angiographic follow-up in a patient with CTO (total chronic occlusion), treated with a combined strategy of percutaneous coronary angioplasty (PCI) with multiple conventional stents (BMS) plus oral rapamycin (RO) for 13 days post PCI. The patient had several risk factors for intra stent restenosis (SSRIs), including metabolic syndrome, a long segment of CTO, fine diameter vessels and BMS in overlap. This was treated with three BMSs that give a stent length of 64 mm, with a minimum luminal diameter after implantation of 1.82 mm with a reference diameter of 2.71 mm. The patient was asymptomatic for 75 months after which he has a CF III Dyspnoea, which could be attributed to overweight. After functional studies his angiographic study is decided observing the permeability of stents in all their segments without SSRIs, with minimum luminal diameter of 1.61 mm, which means a late loss of 0.21mm.

Vaso-reactivity analysis was performed with adenosine, which was normal and a minimum luminal diameter of 2.24 mm post infusion. We present a brief review of this PCI strategy.

**Key words:** rapamicina oral, bare metal stents, in-stent restenosis, drug eluting stents, chronic total occlusion.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2020;11(4):209-212. <https://doi.org/10.30567/RACI/202004/0209-0212>

## ANTECEDENTES

A pesar de la introducción de la moderna tecnología de los *stents* que liberan fármacos (DES) hemos visto que en la última década se ha observado una reducción en los procedimientos de revascularización, incluyéndose en forma más pronunciada la angioplastia coronaria (PCI) en Estados Unidos<sup>1</sup>.

Además, en los principales estudios de ensayos randomizados controlados (RCT) de DES *vs.* cirugía de revascularización miocárdica (CRM) con seguimiento a largo plazo, se observó consistentemente un incremento de la tasa de infartos agudos de miocardio (IAM) espontáneo después de 30 días con PCI cuando se compara con CRM<sup>2-5</sup>. De hecho y a pesar de la reducción de la revascularización del vaso tratado comparado con los *stents* convencionales (BMS) durante el primer año después de la PCI, esta diferencia no fue re-

ducida; de hecho, se ha observado un incremento en la tasa de eventos adversos con los DES lo que sugiere una pérdida de eficacia tardía de los DES comparado con los BMS y CRM<sup>6-8</sup>. Las razones de estos hallazgos no son claras.

Además, en el mayor RCT de los DES de segunda generación *vs.* los BMS no se observó ninguna diferencia significativa entre ambas estrategias de revascularización<sup>8</sup>.

En el 2014 nosotros reportamos los hallazgos clínicos a 5 años de un RCT con implantación de BMS más rapamicina oral (RO) que demostró una reducción de los eventos adversos cardíacos tardíos y ser costo/efectivo cuando se comparó con DES de primera generación<sup>9</sup>. Estos resultados fueron apoyados por otros RCT<sup>10,11</sup>; sin embargo, estos estudios con muestras pequeñas no proporcionan conclusiones definitivas para que esta estrategia fuera incluida en las guías. El propósito de esta presentación es mostrar el seguimiento angiográfico a largo plazo de un paciente con múltiples factores de riesgo para restenosis *intrastent* (ISR) que fue tratado con una combinación de BMS más RO por dos semanas.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 67 años que se presenta con angina progresiva, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad con síndrome metabólico, con glucemias en el límite superior y extaba-

1. Cardiología Intervencionista del Sanatorio Otamendi/Las Lomas. Centro de Estudios de Cardiología Intervencionista (CECI). Buenos Aires. Rep. Argentina.

✉ Correspondencia: Juan Mieres. Sanatorio Otamendi. Azcuénaga 870, C1115AAB CABA. Rep. Argentina. [jmieres@centroceci.com.ar](mailto:jmieres@centroceci.com.ar)

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 20/09/2020 | Aceptado: 17/12/2020

quista severo, que fue admitido en nuestro Sanatorio el 4 de octubre del 2013. Se había presentado con angina progresiva en el último mes y en un test funcional se observa extensa isquemia anterior e inferior sugiriendo compromiso de los territorios de la arteria descendente anterior (LAD) y de la arteria coronaria derecha (CD) por lo que se realizó una cinecoronariografía (**Figura 1**).

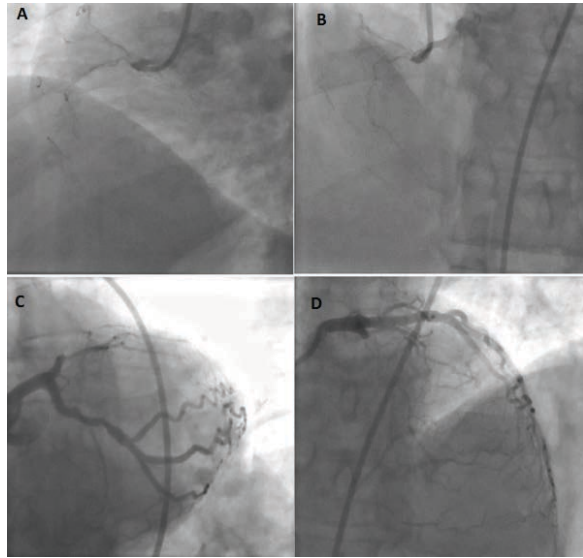
En la cinecoronariografía pudimos observar un gran segmento de CTO desde el tercio proximal de la LAD, la arteria circunfleja (Cx) presentaba una lesión intermedia (50% por estimación visual) en el tercio medio. La CD también presentaba una CTO en el tercio proximal (**Figuras 1A, B, C y D**). El SYNTAX score fue de 33 y el ERACI score fue de 22<sup>2,12</sup>. Posteriormente se decide realizar un tratamiento combinado de terapia inmunosupresora más BMS, que se decide de acuerdo con el paciente y el médico de cabecera. De acuerdo con nuestra experiencia previa<sup>9,10</sup>, recibió una dosis de carga de 10 mg por vía oral de rapamicina que fue administrada en el momento de la PCI. Posteriormente se realizó una recanalización anterógrada de la LAD con una cuerda intermedia de Runthrough NS (Terumo, Japón) con el soporte de balones de 1,5 y 2,0 mm de Ryujin (Terumo, Japón), se midió después de la angioplastia con balón (POBA) el diámetro de referencia (DR) y el diámetro luminal mínimo (DLM) con angiografía cuantitativa (QCA), que fue de 2,43 mm y de 0,28 mm respectivamente (**Figuras 2A, B y C**). A continuación se implantaron tres BMS (Liberté, Boston Scientific, Massachusetts, USA) de 3,0 x 20 mm, 2,5 x 20 mm y 2,25 x 24 mm con una longitud total de stents de 64 mm. El DR y el DLM después de los stents fue de 2,19 y 1,61 mm y el DLM se incrementó con la nitroglicerina a 1,82 mm (**Figuras 3A, B, C y D**). El procedimiento se finalizó con una POBA en una rama diagonal. Después de la PCI de la ADA se observó que la CD se llenaba por circulación colateral. Tanto la lesión moderada de la arteria circunfleja como la CTO de la CD no fueron intervenidas y se decidió tratamiento médico para las mismas (**Figura 1**).

El paciente después de la PCI recibió aspirina, atorvastatina, bisoprolol en forma indefinida. La RO fue indicada en 3 mg por día durante 13 días después de la PCI. Recibió clopidogrel 75 mg por 3 meses. Se recomendó un cambio del estilo de vida, así como estricto control de sus glucemias. El paciente se mantuvo asintomático por un largo período con controles de perfusión miocárdica sin isquemia.

Después de 6 años del procedimiento, en febrero del 2020, el paciente refiere disnea en clase variable en el último mes, con edemas en miembros inferiores, relatando transgresiones alimentarias. La glucemia en ese momento fue de 119 mg/dl, y presenta un estudio de perfusión miocárdica con leve isquemia inferior y apical, sin cambios del electrocardiograma. Debido a esto se realiza una cinecoronariografía (**Figuras 4A y B**) que muestra que la LAD no presenta lesiones significativas. En el QCA se observó un DR de 2,19 y un DLM de 1,61 con una pérdida tardía a los 76 meses de 0,21 mm, la CD se llenaba muy bien por circulación colateral y la lesión de la arteria Cx no se modificó (**Figuras 4A y B**).

Se realizó también un test de vasorreactividad vascular con adenosina con una dosis de 140 µg/kg/min a través de una vía central, que mostró una mejoría del DLM y el DR, que fueron de 2,34 y 2,56 mm posadenosina, respectivamente, indicando una vasorreactividad normal (**Figuras 4C y D**).

El paciente fue medicado con un estricto control de los factores de riesgo, restricción de sal y ejercicio.



**Figura 1.** A) y B) En proyecciones de OAI y craneal se observa una CTO desde el tercio proximal de la CD. C) y D) En las proyecciones de OAD y OAI caudal se observa un largo segmento de CTO de la ADA. OAI: oblicua anterior izquierda. OAD: oblicua anterior derecha. CD: coronaria derecha. ADA: arteria descendente anterior.

El paciente fue controlado al mes y se mantenía asintomático hasta el último control 6 meses después.

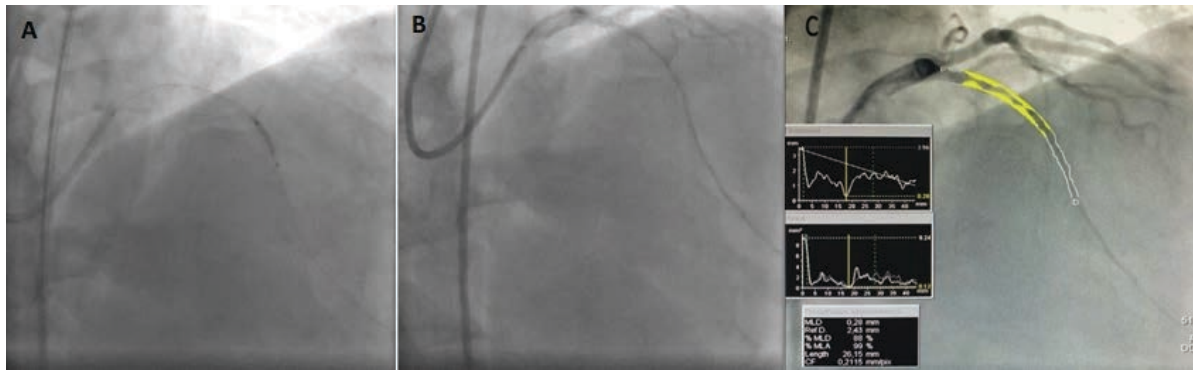
## DISCUSIÓN

Se presenta un paciente al que se le realiza una recanalización por CTO de toda la LAD, desde sus segmentos proximales a distales, con tres BMS más RO por dos semanas, con CTO de la coronaria derecha y lesiones moderadas en Cx que recibieron un tratamiento conservador. Después de 6 años, una nueva cinecoronariografía muestra que la LAD se encuentra permeable sin ISR en ninguno de los stents implantados.

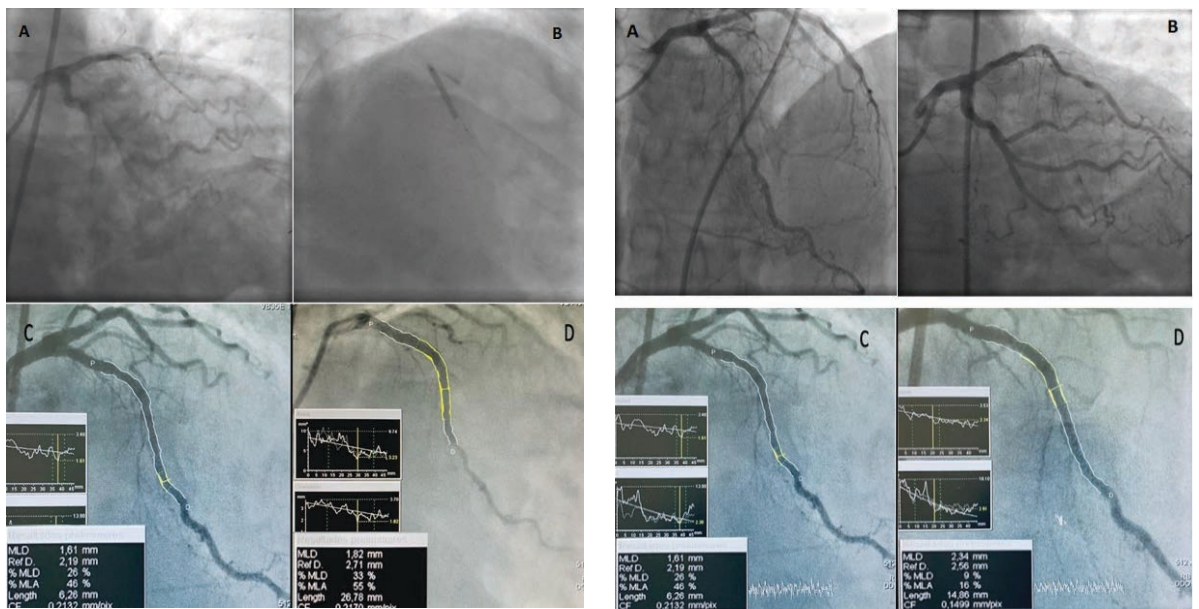
Este paciente tenía múltiples factores de riesgo clínicos y angiográficos de ISR, tales como síndrome metabólico, presencia de CTO, extenso segmento ocluido, fino diámetro de referencia y múltiples BMS, y a pesar de todo ello el paciente se mantuvo asintomático y libre de ISR después de 76 meses de la angioplastia inicial, con una vasomotilidad normal después de la inyección de adenosina.

Los hallazgos de este caso no deberían sorprender, ya que numerosos pequeños ensayos randomizados que compararon la terapia inmunosupresora o la terapia antiinflamatoria por vía oral después del implante de un BMS han demostrado consistentemente un beneficio en la reducción de la ISR<sup>9-11</sup>.

Además, en un ensayo randomizado que comparó RO más BMS vs. los DES de primera generación –el ensayo ORAR III–, nosotros demostramos que, a 5 años de seguimiento<sup>9</sup>, esta estrategia fue costo-efectiva comparada con los DES de primera generación en todos los escenarios, en 200 pacientes que incluyó una población de pacientes diabéticos (28%), vasos pequeños (36%) y enfermedad de múltiples vasos (48%). En ese estudio, a los 5 años de seguimiento, el punto final combinado de muerte, IAM espontáneo y stroke tuvo un RR=2,08, 1,10-3,91, p=0,01 a favor de la estrategia de OR más BMS; como esta diferencia en el punto final combinado había sido similar al año (RR=0,60; 0,27-1,30; p=0,34) y a los tres años (RR=0,49; 0,22-1,09; p=0,08), la diferencia a los 5 años sugiere que los DES sufren mayor pérdida de eficacia con el paso de los años. Al momento de que este paciente



**Figura 2.** A) y B) Se observa la recanalización y angioplastia con balón (POBA). C) QCA después de la POBA. QCA: angiografía cuantitativa coronaria.



**Figura 3.** A) y B) Se observa la implantación de los stents en los tres tercios de la LAD. C) y D) QCA de los segmentos de la LAD antes y después de la infusión de nitroglicerina.

**Figura 4.** A) y B) OAD en craneal y OAD de la LAD muestran que los stents se encuentran permeables y con circulación colateral a la CD. C) y D) La QCA de la LAD antes y después de la infusión de adenosina.

fue tratado, ya el seguimiento a 5 años de ese ensayo clínico había sido enviado para su publicación<sup>9</sup>. Un hallazgo interesante de este último estudio fue que la tasa de *stent* en *overlapping* por cada paciente fue del 31%.

Como nota, y a pesar del significativo incremento de la seguridad de los últimos diseños de DES, la neoaterosclerosis temprana y la disfunción endotelial son aún limitantes mayores para estos dispositivos. Esto podría deberse al polímero, pero también en gran medida a la acción local de la droga inmunosupresora y ser responsables de los serios eventos adversos cardíacos y no cardíacos reportados a largo plazo<sup>13,14</sup>. Ambos elementos podrían ser responsables de los resultados observados a 5 años cuando se comparan los DES con la CRM en los más recientes ensayos randomizados<sup>2-5</sup>. Un reciente y extenso metaanálisis de 23 RCT reportó por primera vez un aumento de la mortalidad cardíaca y no cardíaca

asociada a angioplastia cuando se compararon los estudios entre DES y CRM, pero no hubo diferencias entre BMS y CRM<sup>15</sup>, hecho que podría sugerir una específica relación entre mortalidad no cardíaca y el uso de DES.

En tanto estos dos problemas mencionados con la tecnología de los DES no se resuelvan – la *neoaterosclerosis temprana* y la *disfunción endotelial*–, estrategias como la que reportamos acá no deberían ser descartadas.

## CONCLUSIONES

En el presente caso, donde hacemos el seguimiento angiográfico a muy largo plazo en un paciente con múltiples factores de riesgo angiográficos y clínicos para ISR, observamos una evolución favorable, con completa permeabilidad del vaso tratado incluyendo vasorreactividad normal del mismo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alkhouli M, Alqahtani F, Kalra A, et al. Trends in Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Coronary Revascularization in the United States, 2003–2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2): e1921326. Published 2020 Feb 5.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381(9867):629–38.

3. Chang M, Ahn JM, Lee CW, et al. Long-Term Mortality After Coronary Revascularization in Nondiabetic Patients with Multivessel Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(1):29-36.
4. Holm NR, Mäkikallio T, Lindsay MM, et al. NOBLE investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet* 2020;395(10219):191-9.
5. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. EXCEL Trial Investigators. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019;381(19):1820-30.
6. Piccolo R, Bona KH, Efthimiou O, et al. Coronary Stent Trialists' Collaboration. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2019 Jun 22;393(10190):2503-10.
7. Park DW, Ahn JM, Yun SC, et al. Ten-Year Outcomes of Stents versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(23 Pt A):2813-22.
8. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. NORSTENT Investigators. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016;375(13):1242-52.
9. Rodríguez AE, Palacios I, Rodríguez-Granillo AM, et al. ORAR-3 investigators. Comparison of cost-effectiveness of oral rapamycin plus bare-metal stents versus first generation of drug-eluting stents (from the Randomized Oral Rapamycin in Argentina [ORAR] 3 trial). *Am J Cardiol* 2014;113(5):815-21.
10. Cassese S, De Luca G, Ribichini F, et al. ORAL iMmunosuppressive therapy to prevent in-Stent rEstenosis (RAMSES) cooperation: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis* 2014;237(2):410-7.
11. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(16):1679-85.
12. Rodríguez AE, Fernández-Pereira C, Mieres J, Santaera O, Antonucci D; ERACI IV investigators. Modifying angiographic syntax score according to PCI strategy: lessons learnt from ERACI IV Study. *Cardiovasc Revasc Med* 2015;16(7):418-20.
13. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(23):2051-7.
14. Toya T, Sara JD, Corban MT, et al. Assessment of peripheral endothelial function predicts future risk of solid-tumor cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(6):608-18.
15. Gaudino M, Hameed I, Farkouh ME, et al. Overall and cause-specific mortality in randomized clinical trials comparing percutaneous interventions with coronary bypass surgery. A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2020 Oct 12;e204748.