

# Asociación entre la concentración plasmática de proteína C reactiva y el volumen de hiperplasia neointimal en pacientes tratados con implante de *stent* liberador de zotarolimus. Análisis volumétrico con ecografía intracoronaria tridimensional

Leandro I. Lasave, Alexandre A.C. Abizaid, Julio Paiva e Maia, José de Ribamar Costa Jr, Fausto Feres, Luiz A. Mattos, Andrea S. Abizaid, Dimytri A. Siqueira, Luiz F. Tanajura, Rodolfo Staico, Pedro Beraldo de Andrade, Sérgio N. Braga, Amanda G.M.R. Sousa y J. Eduardo Sousa

Servicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo. Brasil.

**Introducción y objetivos.** La proteína C reactiva (PCR) es un marcador inflamatorio predictor de eventos cardiacos en los síndromes coronarios; sin embargo, existe evidencia contradictoria sobre su relación con la reestenosis intra-*stent*. El objetivo es evaluar la asociación entre la concentración sérica de PCR basal y el volumen de hiperplasia neointimal por ecografía intracoronaria a los 4 meses tras el implante de *stents* con zotarolimus.

**Métodos.** Se incluyó a 40 pacientes tratados consecutivamente con *stent* liberador de zotarolimus. Se determinó el valor de PCR antes del procedimiento y de acuerdo con éste se agrupó a la población en cuartiles. Se realizó ecografía intracoronaria tras el implante y a los 4 meses, evaluando el volumen de hiperplasia neointimal por la fórmula de Simpson. Para relacionar las variables se utilizaron análisis de correlación y regresión lineal. Se realizó un análisis de regresión múltiple de las variables relacionadas de forma independiente con el volumen neointimal.

**Resultados.** La edad media fue  $58 \pm 8$  años, el 55% eran varones y el 40% tenía diabetes, sin diferencias en las características basales entre los grupos. El volumen de hiperplasia fue  $4,8 \pm 4,2 \mu\text{l}$  y  $15,8 \pm 10 \mu\text{l}$  para el primer y el cuarto cuartil respectivamente ( $p < 0,001$ ). Existió correlación positiva entre la PCR y el volumen neointimal ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,0001$ ). La PCR, el volumen luminal postimplante y la presión de liberación fueron predictores independientes de hiperplasia neointimal.

**Conclusiones.** En este estudio observamos que el valor de la PCR antes del implante de *stent* con zotarolimus se correlacionó de forma independiente con el volumen de hiperplasia neointimal a los 4 meses de seguimiento.

**Palabras clave:** Stent. Proteína C reactiva. Ultrasonido.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 903-6

Este trabajo obtuvo uno de los premios a las mejores comunicaciones Iberoamericanas del Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sociedad Española de Cardiología, Málaga, octubre de 2006.

Correspondencia: Dr. A.A.C. Abizaid.  
Av. Dr. Dante Pazzanese 500, Ibirapuera (CEP 04012-909).  
São Paulo. Brasil.  
Correo electrónico: aabizaid@uol.com.br

Recibido el 18 de diciembre de 2006.  
Aceptado para publicación el 10 de mayo de 2007.

## Relationship Between Plasma C-Reactive Protein Level and Neointimal Hyperplasia Volume in Patients With Zotarolimus-Eluting Stents. Volumetric Analysis by Three-Dimensional Intracoronary Ultrasound

**Introduction and objectives.** C-reactive protein (CRP) is an inflammatory marker that predicts cardiac events in patients with coronary syndromes. However, data on the relationship between the CRP level and in-stent restenosis are contradictory. The objective of this study was to investigate the relationship between the basal CRP level and the neointimal hyperplasia volume measured by intracoronary ultrasound 4 months after implantation of a zotarolimus-eluting stent.

**Methods.** The study included 40 consecutive patients who underwent zotarolimus-eluting stent implantation. Patients were divided into quartiles according to their preprocedural CRP level. Intracoronary ultrasound was performed after stent implantation and at 4 months, and the neointimal hyperplasia volume was determined using Simpson's rule. Correlation and linear regression analyses were used to evaluate the relationships between variables. Multivariate analysis was used to identify variables that were independently related to neointimal hyperplasia volume.

**Results.** The patients' mean age was 58 (8) years, 55% were male, and 40% had diabetes mellitus. There was no difference in baseline characteristics between the quartiles. The hyperplasia volumes were 4.8 (4.2)  $\mu\text{l}$  and 15.8 (10.0)  $\mu\text{l}$  in the first and fourth quartiles, respectively ( $P < .001$ ). There was a significant positive correlation between the CRP level and neointimal hyperplasia volume ( $r = 0.64$ ,  $P = .0001$ ). The CRP level, the postimplantation lumen volume, and the final deployment pressure were all independent predictors of neointimal hyperplasia.

**Conclusions.** In this study, an independent correlation was observed between the CRP level before zotarolimus-eluting stent implantation and the neointimal hyperplasia volume at 4-month follow-up.

**Key words:** Stent. C-reactive protein. Ultrasound.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

C1: primer cuartil  
 C2: segundo cuartil  
 C3: tercer cuartil  
 C4: cuarto cuartil  
 DLM: diámetro luminal mínimo.  
 PCR: proteína C reactiva.  
 EIC: ecografía intracoronaria.

## INTRODUCCIÓN

Aunque la utilización de *stents* farmacológicos para el tratamiento de la estenosis coronaria ha reducido dramáticamente la necesidad de nueva revascularización con relación a los *stents* metálicos<sup>1-3</sup>, la reestenosis intra-*stent* continúa siendo un problema clínico y biológico en vigencia<sup>4</sup>. Además, su tratamiento es dificultoso, sobre todo cuando se desarrolla en *stents* farmacológicos, por lo cual una estratificación adecuada es importante para identificar a los pacientes más vulnerables.

En los últimos años varios marcadores bioquímicos han sido cuidadosamente investigados, entre éstos la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, que es actualmente reconocida como un poderoso predictor de eventos cardiovasculares, incluyendo ictus, enfermedad coronaria y vascular periférica y muerte súbita cardíaca<sup>5,6</sup>.

Estudios histológicos han demostrado que la intervención coronaria percutánea produce una reacción inflamatoria significativa en la pared vascular con elevación local de marcadores bioquímicos, infiltración leucocitaria y crecimiento de tejido neointimal<sup>7-10</sup>. El concepto de inflamación en la patogenia de la reestenosis ha sido demostrado en varios estudios<sup>10,11</sup>. En este sentido, se observó una elevación plasmática de la PCR tras el implante de *stents*, con pico a las 48 h y descenso dentro de las 2 semanas<sup>12,13</sup>. Sin embargo, existen resultados contradictorios sobre la asociación entre la concentración de PCR con el desarrollo de proliferación neointimal y reestenosis intra-*stent*<sup>14-18</sup>. En relación con los nuevos *stents* farmacológicos, como el *stent* ZoMaxx™ (Abbott) con liberación de zotarolimus, que recientemente demostró un importante efecto antiproliferativo<sup>19,20</sup>, la evidencia es escasa y no existen publicaciones que relacionen el valor de PCR con la proliferación intimal tras el implante de este tipo de *stents*.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la concentración plasmática de PCR basal y el volumen de hiperplasia neointimal por ecografía intracoronaria (EIC) a los 4 meses de seguimiento en pacientes tratados con implante de un *stent* liberador de zotarolimus.

## MÉTODOS

Se incluyó a los pacientes tratados consecutivamente en nuestro centro con implante de un *stent* ZoMaxx™, entre febrero y junio de 2005.

Los pacientes presentaban angina estable, inestable o isquemia silente documentada, con estenosis de novo > 50% (por angiografía cuantitativa) en una arteria coronaria nativa, con diámetro del vaso > 2,5 mm y longitud de la lesión < 18 mm. Se excluyó a los pacientes con infarto agudo de miocardio, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30% o estenosis del tronco de coronaria izquierda > 50%. También se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal (creatinina basal > 1,9 mg/dl), con enfermedad del tejido conectivo o en tratamiento con corticoides.

Se realizó angiografía cuantitativa antes e inmediatamente después del procedimiento y a los 4 meses de seguimiento. El ecografía intracoronaria fue realizado tras la implantación del *stent* (basal) y a los 4 meses de seguimiento.

Se determinó el valor sérico de PCR (mg/l) ultrasensible inmediatamente antes de la implantación del *stent*, dentro de la sala de hemodinámica, a través de un acceso venoso periférico previamente obtenido. Para el análisis de la PCR se utilizó el método por sustrato quimioluminiscente (IMMULITE® DPC, Estados Unidos), con un valor de corte de 0,1 mg/l. De acuerdo con el valor de PCR obtenido, se dividió a la población en cuartiles y se compararon los cuatro grupos.

## Procedimiento

Todos los *stents* ZoMaxx™ utilizados medían 3 mm de diámetro y 18 mm de longitud. Este nuevo *stent* farmacológico utiliza como plataforma el *stent* TriMaxx™ (Abbott), compuesto por dos láminas de acero inoxidable y una lámina medial de tantalio, con un espesor de las astas de 0,74 µm. El polímero es un compuesto biológico de fosforilcolina, no reabsorbible, con una capa extra superficial que permite la liberación controlada del fármaco dentro de los primeros 30 días<sup>19</sup>. El fármaco liberado es el zotarolimus, un derivado sintético del sirolimus con propiedad antiinflamatoria y antiproliferativa similar a éste, que demostró recientemente eficacia en la inhibición de la proliferación neointimal en humanos<sup>19,20</sup>.

Antes de la intervención percutánea, los pacientes recibieron aspirina (200 mg) y dosis de carga de clopidogrel (300 mg) al menos 2 h antes o ticlopidina (500 mg) 48 h antes. Luego del procedimiento se recomendó mantener el uso de aspirina indefinidamente y de clopidogrel (75 mg/día) o ticlopidina (500 mg/día) por lo menos 3 meses.

Todas las intervenciones se realizaron de acuerdo con las guías actuales y las lesiones fueron predilata-

das en todos los casos, utilizando un catéter balón de longitud menor o igual que 15 mm.

Se definió éxito del procedimiento a la presencia de estenosis residual < 30% con flujo TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) 3 en ausencia de complicaciones mayores intrahospitalarias.

Se realizó seguimiento clínico, con angiografía coronaria y EIC a los 4 meses luego del procedimiento.

Todos los pacientes fueron correctamente informados y aceptaron el protocolo por escrito.

El análisis cuantitativo de la angiografía y del ecografía intracoronaria fue realizado por un operador experimentado, ciego a los resultados y a los valores de PCR.

### Angiografía coronaria cuantitativa

Se realizó angiografía cuantitativa antes y después de la implantación del *stent* y al seguimiento. Para el análisis *off-line* se utilizó un sistema computarizado con detección automática de contornos (Cardiovascular Mensurancs System versión 5.1). Se determinó la pérdida tardía, definida como la diferencia entre el diámetro luminal mínimo (DLM) después de la implantación del *stent* y el DLM en el seguimiento; la ganancia neta, definida como la diferencia entre el DLM al seguimiento y el DLM antes de la implantación del *stent*, y la reestenosis binaria, definida como una estenosis de la arteria tratada > 50% en el seguimiento (por angiografía).

### ecografía intracoronaria tridimensional

Los procedimientos con ultrasonido se realizaron tras la administración intracoronaria de 0,1-0,2 mg de nitroglicerina. Para la evaluación de los segmentos arteriales se utilizó un transductor de 40 MHz con tracción automática a 0,5 mm por segundo (CVIS and Galaxy 2, Boston Scientific Corporation). Las imágenes obtenidas fueron grabadas en vídeo VHS de alta calidad o en CD/DVD para su análisis *off-line*.

Las imágenes fueron digitalizadas para el análisis cuantitativo y cualitativo de acuerdo con el American College of Cardiology's Clinical Expert Consensus Document<sup>21</sup>. Se utilizó un sistema computarizado de detección automática de contornos para la reconstrucción tridimensional de los segmentos evaluados (Echoplague, Indec Systems, Inc, Mountain View, CA).

Se realizaron mediciones del área de sección transversal cada 0,5 mm incluyendo la membrana elástica externa (vaso), el *stent*, la luz y la placa (placa más media). Mediante la fórmula de Simpson se calcularon los volúmenes del vaso, del *stent*, del lumen y de la placa. El volumen de la placa (placa detrás del *stent*) se definió como «volumen del vaso menos volumen del *stent*». El volumen de hiperplasia intimal fue cal-

culado como «volumen del *stent* – volumen del lumen». Para eliminar la posible influencia del tamaño del vaso, se calculó el porcentaje de obstrucción del *stent*, como «volumen de hiperplasia intimal/volumen del *stent* × 100».

### Análisis estadístico

Las variables continuas se muestran como media y desviación estándar. Las variables categóricas se presentan como valores y porcentajes.

Para evaluar las diferencias entre los 4 grupos (cuartiles) se utilizó el test de análisis de la variancia (*one-way* ANOVA) y el test post-hoc Student-Newman-Keuls cuando ANOVA fue positivo. Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test de la  $\chi^2$  o de Fisher. Se realizaron análisis de correlación (coeficiente de Pearson) y de regresión lineal entre el valor de PCR y el volumen de hiperplasia intimal.

Para evaluar la posible asociación independiente entre las variables basales (clínicas, angiográficas o de EIC) y el volumen de hiperplasia intimal, se construyó un modelo de regresión lineal múltiple. Se especificó un modelo máximo de 8 variables (una por cada 5 casos), seleccionando las variables que en estudios previos fueron relacionadas con la proliferación intimal y reestenosis. Además, el modelo se ajustó por edad y sexo. Las variables fueron: *a*) diabetes mellitus; *b*) valor de PCR; *c*) diámetro de referencia del vaso preimplante; *d*) presión de liberación del *stent*; *e*) diámetro luminal mínimo postimplante; *f*) estenosis residual postimplante; *g*) volumen del lumen postimplante, y *h*) volumen de la placa postimplante. El análisis fue construido partiendo del modelo máximo y por exclusión (*backward*) de variables. Los diferentes modelos se compararon utilizando el contraste de F parcial.

Para todos los análisis se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$  a dos colas y se utilizó el sistema estadístico comercial Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., versión 13.0).

## RESULTADOS

Cuarenta pacientes fueron tratados exitosamente con implante de un *stent* ZoMaxx™. En 37 pacientes (92,5%) se realizó seguimiento angiográfico y con EIC a los 4 meses.

El valor medio de PCR basal fue  $0,67 \pm 0,96$  mg/l. De acuerdo con el valor obtenido, se dividió a la población en cuartiles, siendo la media de PCR para el primer cuartil (1C) de  $0,05 \pm 0,03$  mg/l, para el segundo cuartil (2C) de  $0,23 \pm 0,07$  mg/l, para el tercer cuartil (3C) de  $0,62 \pm 0,2$  mg/l y para el cuarto cuartil (4C) de  $1,8 \pm 1,3$  mg/l ( $p < 0,001$  entre 1C, 2C y 3C frente a 4C).

TABLA 1. Características clínicas basales

Características basales	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
	(n = 10) PCR < 0,1 mg/l	(n = 10) PCR 0,11-0,3 mg/l	(n = 10) PCR 0,31-0,85 mg/l	(n = 10) PCR > 0,86 mg/l	
Edad, años	57 ± 8	62 ± 6	54 ± 7	57 ± 9	0,35
Sexo masculino	6 (60%)	6 (60%)	5 (50%)	5 (50%)	0,12
Hipertensión	7 (70%)	8 (80%)	6 (60%)	8 (80%)	0,87
Diabetes	4 (40%)	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)	0,76
Dislipemia	7 (70%)	5 (50%)	8 (80%)	8 (80%)	0,35
IAM previo	5 (50%)	2 (20%)	6 (60%)	3 (30%)	0,77
Angina inestable	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	0,98
Estatinas	6 (60%)	5 (50%)	7 (70%)	7 (70%)	0,46
Fumador	3 (30%)	1 (10%)	3 (30%)	4 (40%)	0,42
IMC	26 ± 5	27 ± 4	28 ± 3	28 ± 4	0,66
FEVI (%)	52 ± 7	52 ± 5	52 ± 6	54 ± 5	0,15
Leucocitos/ml ( $\times 10^3$ )	7,5 ± 2,4	7,4 ± 2,2	7,6 ± 2,5	8,7 ± 2,8	0,57
Creatinina, mg/dl	1,0 ± 0,2	0,99 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,92 ± 0,3	0,86
Glucemia, mg/dl	128 ± 44	126 ± 92	106 ± 32	137 ± 66	0,83
Colesterol, mg/dl	161 ± 38	187 ± 45	158 ± 36	171 ± 39	0,43
cLDL, mg/dl	100 ± 39	128 ± 41	98 ± 37	108 ± 33	0,37
cHDL, mg/dl	39 ± 9	35 ± 7	29 ± 8	41 ± 12	0,15
PCR, mg/l	0,05 ± 0,03	0,23 ± 0,07	0,62 ± 0,2	1,82 ± 1,3	0,001*

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteínas C reactiva.

\*Valor significativo entre el cuarto cuartil frente a los tres primeros (ANOVA y test post-hoc Student-Newman-Keuls).

TABLA 2. Características de la ecografía intracoronaria tridimensional

Variables	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
Postimplante, n	10	10	10	10	
Volumen vaso, $\mu$ l	250 ± 43	261 ± 80	272 ± 58	341 ± 125	0,09
Volumen <i>stent</i> , $\mu$ l	140 ± 21	160 ± 45	170 ± 42	204 ± 77	0,07
Volumen lumen, $\mu$ l	140 ± 21	160 ± 45	170 ± 42	204 ± 77	0,07
Volumen placa, $\mu$ l	109 ± 26	100 ± 38	102 ± 19	137 ± 49	0,12
Volumen intimal, $\mu$ l	0	0	0	0	NA
Seguimiento, n	10	9	9	9	
Volumen vaso, $\mu$ l	236 ± 35	248 ± 86	282 ± 72	347 ± 119	0,03 <sup>a</sup>
Volumen <i>stent</i> , $\mu$ l	144 ± 29	154 ± 48	157 ± 44	189 ± 75	0,26
Volumen lumen, $\mu$ l	139 ± 28	149 ± 48	151 ± 43	173 ± 65	0,48
Volumen placa, $\mu$ l	92 ± 13	95 ± 45	125 ± 59	158 ± 66	0,02 <sup>a</sup>
Volumen intimal, $\mu$ l	4,8 ± 4,2	4,9 ± 4,0	5,9 ± 5,3	15,8 ± 10	< 0,01 <sup>b</sup>
Obstrucción <i>stent</i> , %	3,3 ± 2,8	3,4 ± 2,9	3,7 ± 2,8	8,0 ± 4,0	< 0,01 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Análisis post-hoc Student-Newman-Keuls: p < 0,05 entre el cuartil 1 frente al 4, y entre el cuartil 2 y el 4.

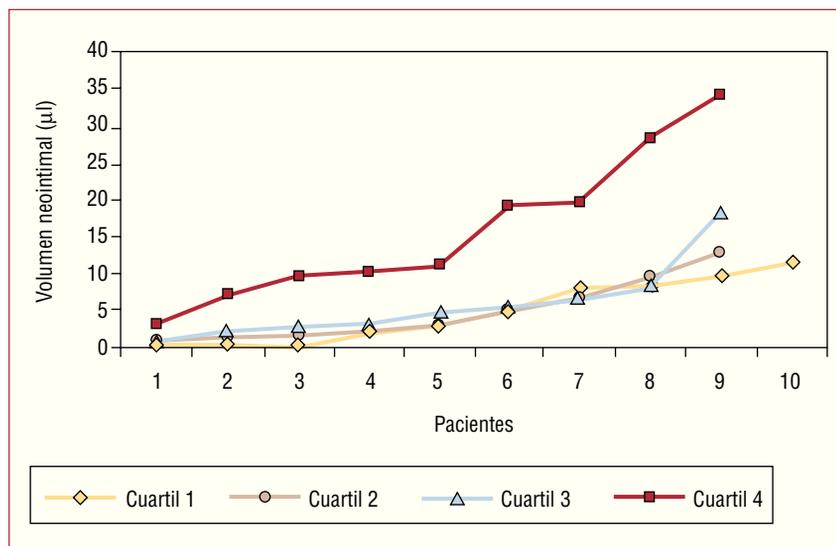
<sup>b</sup>Análisis post-hoc Student-Newman-Keuls: p < 0,05 entre los cuartiles 1, 2 y 3 frente al 4.

NA: no aplicable.

No hubo diferencias significativas en las demás características basales entre los grupos, incluyendo la prevalencia de diabetes, el índice de masa corporal, la concentración de colesterol y el tratamiento con estatinas (tabla 1). La media de edad fue  $58 \pm 8$  años, el 55% de los pacientes eran varones, el 40% presentaba diabetes mellitus y el 62% estaba en tratamiento con estatinas.

Todas las lesiones fueron predilatadas, siendo la longitud media del balón utilizado  $13,05 \pm 2,6$  mm y el diámetro medio,  $2,5 \pm 0,35$  mm. La presión media de predilatación fue baja ( $6,3 \pm 2$  atm), mientras que la presión media de liberación del *stent* fue  $12,98 \pm 3,3$  atm.

Los volúmenes basales del vaso, el *stent*, la placa y el lumen medidos por EIC fueron similares entre los grupos, evidenciándose una tendencia no significativa a mayor volumen en el 4C. A los 4 meses de seguimiento, se observó una diferencia significativa en el volumen del vaso y la placa entre 1C y 2C frente a 4C, debido a una leve disminución en el volumen del vaso y de la placa en 1C y 2C y a un leve aumento en estos volúmenes en 4C (tabla 2). Asimismo, observamos por análisis apareados post-hoc (t de Student para muestras apareadas) que no hubo diferencia significativa tanto en el volumen del vaso como en el volumen de la placa entre posprocedimiento (basal) y seguimiento en



**Fig. 1.** Distribución del volumen de hiperplasia intimal ( $\mu\text{l}$ ) en los diferentes cuartiles. Se observa diferencia significativa entre el cuartil 4 y los restantes (ANOVA,  $p = 0,001$ ).

cada uno de los cuartiles (para volumen del vaso: 1C:  $p = 0,06$ , 2C:  $p = 0,36$ , 3C:  $p = 0,56$ , 4C:  $p = 0,65$ ; para volumen de placa: 1C:  $p = 0,06$ , 2C:  $p = 0,65$ , 3C:  $p = 0,26$ , 4C:  $p = 0,2$ ). En relación con el volumen de la luz, se observó una diferencia significativa en el análisis apareado entre basal y seguimiento en el 3C y 4C ( $170 \pm 42 \mu\text{l}$  frente a  $151 \pm 43 \mu\text{l}$ ,  $p = 0,02$  para 3C;  $204 \pm 77 \mu\text{l}$  frente a  $189 \pm 71 \mu\text{l}$ ,  $p = 0,01$  para 4C).

El volumen de hiperplasia intimal fue  $4,8 \pm 4,2 \mu\text{l}$  para 1C,  $4,9 \pm 4 \mu\text{l}$  para 2C,  $5,9 \pm 4,3 \mu\text{l}$  para 3C y  $15,8 \pm 10 \mu\text{l}$  para 4C ( $p < 0,01$  entre 1C, 2C y 3C frente a 4C, fig. 1), esta diferencia se mantuvo cuando se comparó el porcentaje de obstrucción del *stent*, siendo  $3,3 \pm 3,8\%$ ,  $3,4 \pm 2,9\%$ ,  $3,7 \pm 2,8\%$  y  $8,0 \pm 4\%$  respectivamente ( $p < 0,01$  entre 1C, 2C y 3C frente a 4C, tabla 2).

Los resultados de la angiografía cuantitativa antes y después de la implantación del *stent* fueron similares entre los grupos y tampoco se observaron diferencias significativas cuando se compararon los resultados del seguimiento, como la pérdida tardía *intra-stent*, el por-

centaje de estenosis y la tasa de reestenosis binaria (tabla 3).

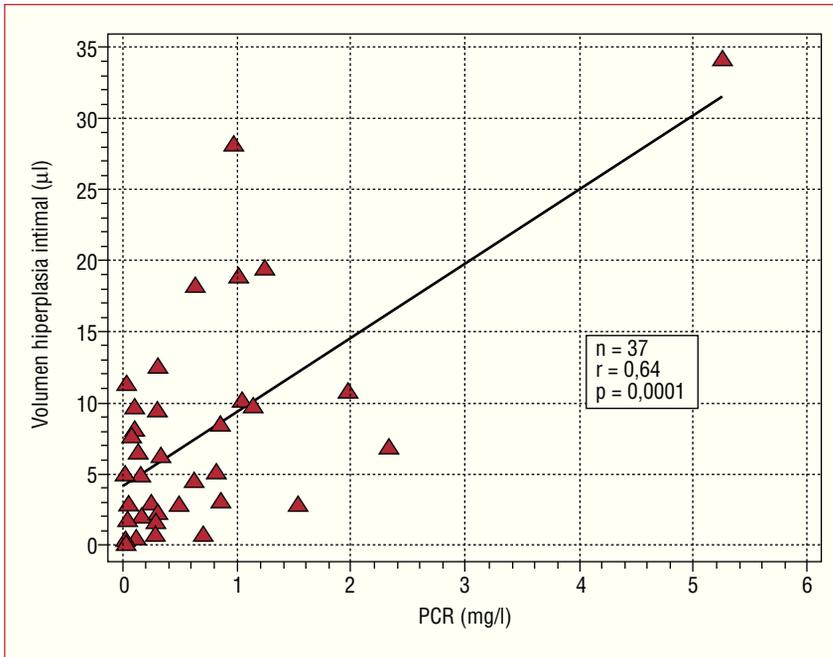
En la figura 2 se observa una correlación positiva entre la concentración de PCR y el volumen de hiperplasia intimal ( $r = 0,64$ ; IC del 95%,  $0,40-0,80$ ;  $p < 0,0001$ ). De la misma manera, como se observa en la figura 3 existió correlación positiva entre el valor de PCR y el porcentaje de obstrucción del *stent* ( $r = 0,54$ ; IC del 95%,  $0,26-0,73$ ;  $p = 0,0005$ ).

En ambas figuras existe un valor extremo (*outlyer*) que representa un paciente de 55 años, con el valor basal de PCR más elevado de la serie ( $5,2 \text{ mg/l}$ ) que presentó al seguimiento un volumen de hiperplasia neointimal de  $34 \mu\text{l}$  con un porcentaje de obstrucción del *stent* del  $14,2\%$ . Eliminando este valor extremo, la correlación se mantiene estadísticamente significativa, con coeficiente de Pearson de  $0,41$  ( $p = 0,027$ ) para PCR y volumen de hiperplasia intimal y de  $0,39$  ( $p = 0,03$ ) para PCR y porcentaje de obstrucción del *stent*.

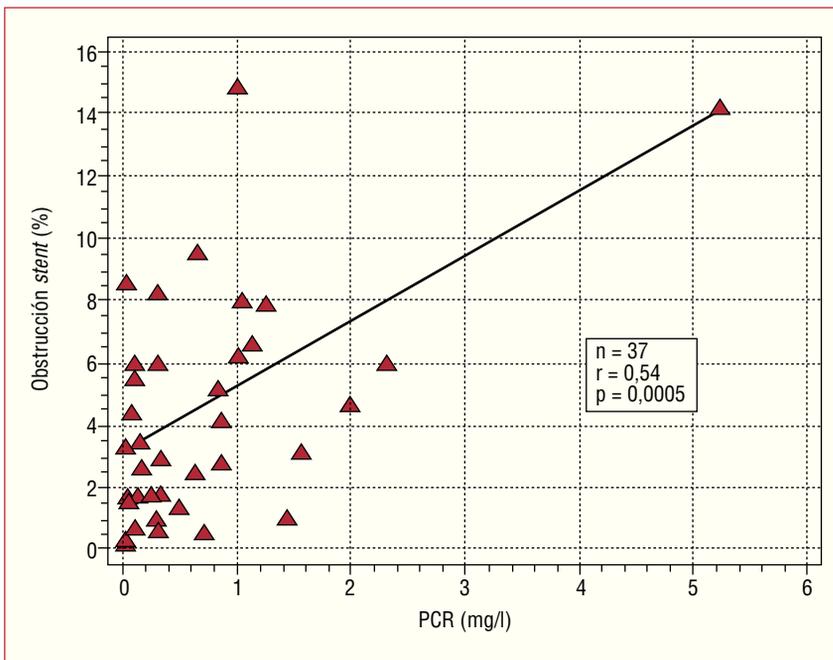
**TABLA 3.** Características de la angiografía coronaria cuantitativa

Variabes	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
Postimplante, n	10	10	10	10	
DRV, mm	$2,67 \pm 0,16$	$2,62 \pm 0,2$	$2,64 \pm 0,2$	$2,74 \pm 0,2$	0,66
Extensión lesión, mm	$10,9 \pm 0,9$	$11,7 \pm 2,8$	$12,6 \pm 2,3$	$12,7 \pm 2,6$	0,28
Liberación <i>stent</i> , atm	$12,8 \pm 1,7$	$12,7 \pm 4,8$	$12,8 \pm 3,1$	$13,6 \pm 3,3$	0,93
Estenosis final, %	$4,9 \pm 2,6$	$5,2 \pm 2,3$	$5,7 \pm 1,7$	$5,4 \pm 2,9$	0,57
Seguimiento, n	10	9	9	9	
DLM, mm	$2,59 \pm 0,23$	$2,6 \pm 0,19$	$2,58 \pm 0,19$	$2,50 \pm 0,4$	0,83
Diámetro estenosis, %	$9,8 \pm 2,9$	$11 \pm 6$	$10,7 \pm 3,5$	$10,8 \pm 4,8$	0,43
Ganancia neta, mm	$1,6 \pm 0,2$	$1,75 \pm 0,28$	$1,76 \pm 0,22$	$1,73 \pm 0,39$	0,37
Pérdida tardía, mm	$0,16 \pm 0,12$	$0,18 \pm 0,22$	$0,17 \pm 0,21$	$0,28 \pm 0,16$	0,15
Reestenosis binaria, %	0	11	0	11	0,47

DLM: diámetro luminal mínimo; DRV: diámetro de referencia del vaso.



**Fig. 2.** Correlación entre proteína C reactiva (PCR) (mg/l) y volumen de hiperplasia intimal (µl). Se observa correlación positiva significativa entre el valor de PCR basal y el volumen de hiperplasia intimal al seguimiento.



**Fig. 3.** Correlación entre proteína C reactiva (PCR) (mg/l) y la obstrucción del *stent* (%). Se observa correlación positiva significativa entre el valor de PCR basal y el porcentaje de obstrucción del *stent* en el seguimiento.

En relación con los datos de la angiografía cuantitativa, no hubo correlación significativa entre el valor de la PCR basal y la pérdida tardía intra-*stent* ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,26$ ).

En el análisis de regresión lineal múltiple, las variables basales asociadas independientemente con el volumen de hiperplasia intimal fueron: el volumen de la luz por EIC tras el implante ( $\beta = 0,06$ ;  $p = 0,003$ ), la presión de liberación del *stent* ( $\beta = 0,58$ ;  $p < 0,02$ ) y el valor de la PCR ( $\beta = 3,9$ ;  $p = 0,0001$ ). El coeficiente

de determinación del modelo ajustado por edad y sexo fue  $0,67$ ;  $p < 0,001$  (tabla 4).

Aunque no estaba predeterminado en el protocolo, se obtuvo el valor de la PCR a los 4 meses de seguimiento en 23 de los 40 pacientes, siendo el valor medio  $0,45 \pm 0,62$  mg/l, evidenciándose por análisis apareados post-hoc una disminución significativa del valor de la PCR a los 4 meses comparado con el valor basal de estos 23 pacientes ( $p = 0,01$ ).

**TABLA 4. Análisis multivariado de regresión lineal**

Variable dependiente (Y): volumen de hiperplasia intimal ( $\mu$ )  
 Pacientes = 37  
 Coeficiente de determinación = 0,67. R ajustado = 0,63  
 F-total = 21,62;  $p < 0,001$

VARIABLES INDEPENDIENTES	$\beta$	Error	t	p
(Constante)	-11,63			
Presión de liberación (atm)	0,58	0,25	2,32	0,03
Volumen lumen (EIC)	0,06	0,02	3,20	0,003
PCR basal (mg/l)	3,87	0,88	4,37	0,0001

EIC: ecografía intracoronaria; PCR: proteína C reactiva.

## DISCUSIÓN

A pesar de la importancia de la PCR como predictor de eventos en la enfermedad coronaria, existen pocos estudios diseñados para evaluar la relación del valor basal de la PCR con la magnitud de la proliferación neointimal intra-*stent* desarrollada en pacientes tratados con *stents* farmacoactivos.

De esta manera, realizamos el primer trabajo que relaciona directamente el volumen de hiperplasia neointimal evaluado por ecografía intracoronaria con el valor de la PCR obtenida inmediatamente antes de la implantación de un *stent* liberador de zotarolimus. Observamos una correlación positiva significativa entre el valor de PCR y el volumen de hiperplasia intimal presente a los 4 meses de seguimiento.

El *stent* liberador de zotarolimus demostró recientemente resultados satisfactorios a corto y medio plazo<sup>20,22,23</sup>. Meredith et al<sup>22</sup> comunicaron para el *stent* liberador de zotarolimus Endeavor<sup>®</sup> (Medtronic) una pérdida tardía intra-*stent* de  $0,33 \pm 0,36$  mm y un porcentaje de obstrucción evaluado con EIC de  $4,5 \pm 6,1\%$  a los 4 meses de seguimiento. Estos datos son consistentes con los resultados obtenidos en el presente análisis.

La reestenosis intra-*stent* es primariamente un proceso de hiperplasia neointimal excesiva que involucra una cascada de eventos, incluyendo infiltración leucocitaria en la pared vascular, migración y proliferación rápida de células de músculo liso<sup>9,24</sup>. Este proceso se inicia como respuesta a la lesión aguda con rotura de la pared vascular asociada a la intervención percutánea, con progresión rápida dentro de los primeros 4-8 meses luego del procedimiento<sup>9</sup>.

La PCR es un reactante de fase aguda que en los últimos años ha sido relacionado directamente como marcador de riesgo coronario<sup>12,13,25</sup>. Estudios recientes documentaron una respuesta inflamatoria sistémica determinada por una elevación de la PCR tras el implante de *stents* coronarios, tanto metálicos<sup>12</sup> como farmacológicos<sup>13</sup>, con un pico a las 48 h de la implantación del *stent* y descenso hasta casi los valores basales a las 2 semanas del procedimiento<sup>12,13</sup>.

Varios estudios recomiendan la aplicación de la PCR como marcador independiente de eventos, incluyendo muerte cardíaca, infarto de miocardio y reestenosis, tras la intervención percutánea en los síndromes coronarios<sup>26-32</sup>. Sin embargo, los datos que justificarían su utilización como predictor de reestenosis tras el implante de *stents* coronarios han sido contradictorios<sup>33</sup>. En este sentido, Angioi et al<sup>34</sup> comunicaron un aumento del riesgo de reestenosis angiográfica en los pacientes con elevación de la PCR basal. Walter et al<sup>15</sup> demostraron que el aumento de la PCR preprocedimiento se relacionó con la reestenosis angiográfica en pacientes tratados con *stents* metálicos. Resultados similares fueron observados por Jeong et al<sup>35</sup> en 272 pacientes sometidos a angioplastia con balón y por Rahel et al<sup>36</sup> en su estudio que incluyó a 600 pacientes. Recientemente, Dibra et al<sup>37</sup> demostraron que la magnitud de la diferencia entre el valor de la PCR posprocedimiento y basal se asoció con la reestenosis en pacientes tratados con *stents* metálicos. De forma coincidente con nuestros resultados, Hong et al<sup>18</sup> observaron, en *stents* metálicos, una correlación positiva entre el valor basal de la PCR y el área de hiperplasia intimal intra-*stent* a los 6 meses de seguimiento evaluada por ecografía intracoronaria.

En relación con los resultados negativos, el estudio GENERATION<sup>38</sup>, con 483 pacientes, no encontró asociación entre la PCR y la reestenosis intra-*stent*, aunque el seguimiento angiográfico fue sólo del 67%. La falta de asociación entre la PCR preprocedimiento y la reestenosis angiográfica fue también comunicada por Horne et al<sup>16</sup> en 415 pacientes sometidos a angioplastia con balón, aterectomía o implante de *stent*, y recientemente por Rittersma et al<sup>17</sup> en 345 pacientes tratados con *stents* metálicos y seguimiento angiográfico en el 100%.

A pesar de estos resultados contradictorios, el probable papel de la PCR en la reestenosis fue demostrado por Ishikawa et al<sup>39</sup>, quienes observaron una correlación significativa entre la reestenosis tras aterectomía direccional y el grado de inmunorreactividad de la PCR en el tejido intimal extraído. En este sentido, Inoue et al<sup>40</sup> reportaron recientemente un aumento de la concentración de PCR en el sitio de lesión tras el implante de *stents* metálicos que se correlacionó con la pérdida tardía.

En el presente análisis observamos que la concentración plasmática de PCR obtenida antes del implante de *stents* liberador de zotarolimus se relacionó independientemente con la magnitud de la proliferación neointimal a los 4 meses de seguimiento. De esta forma, los pacientes con concentraciones más elevadas de PCR tuvieron mayor cantidad de proliferación neointimal evaluada por EIC.

En el seguimiento, además de existir una diferencia significativa en el volumen de hiperplasia intimal y del porcentaje de obstrucción del *stent* entre los grupos, se

encontró una diferencia significativa en el volumen del vaso y de la placa, entre el 1C y el 2C frente al 4C. Podemos observar, que esta diferencia se debió a una leve disminución del volumen del vaso y de la placa en el 1C y el 2C asociado a un leve aumento en dichos volúmenes en el 4C. Consideramos que la diferencia observada en el volumen del vaso y de la placa entre los grupos al seguimiento puede corresponder a un hallazgo, y debido a la falta de poder de este análisis no podemos atribuir esta diferencia a un comportamiento vascular diferente entre los grupos, ya sea por remodelado del vaso o regresión de la placa. Además, el análisis apareado post-hoc demostró que la diferencia en el volumen del vaso y de la placa entre la medición basal y del seguimiento no fue significativa en ninguno de los cuartiles.

En el análisis de regresión múltiple, el valor de la PCR, el volumen del lumen postimplante y la presión de liberación del *stent* fueron predictores independientes del volumen de hiperplasia intimal. Consideramos que los pacientes que presentaban un estado inflamatorio más activo al momento del implante del *stent*, expresado por el valor basal de la PCR, desarrollaron cuantitativamente mayor proliferación neointimal, mientras que la mayor presión de liberación del *stent*, aunque permitiría alcanzar mayor volumen del lumen, produce mayor daño en la pared arterial y desencadena una respuesta proliferativa más acentuada.

Contrariamente, no hubo relación entre el valor de la PCR y la pérdida tardía intra-*stent*. En este sentido, si bien existe correlación entre la pérdida tardía intra-*stent* y el volumen de hiperplasia intimal tanto en *stents* metálicos como farmacológicos<sup>41,42</sup>, la EIC genera una imagen tridimensional que evalúa más homogéneamente la proliferación neointimal a lo largo de toda la extensión del *stent*, permitiendo una medición cuantitativa precisa de la neointima, mientras que la angiografía cuantitativa, a través del diámetro luminal mínimo y la pérdida tardía, determina bidimensionalmente el punto más crítico de estenosis, que a los 4 meses de la implantación de un *stent* farmacológico no es un valor considerable. Es decir que, con relación a esta supuesta contradicción, la EIC sería una herramienta más sensible para la evaluación cuantitativa precoz de la proliferación neointimal luego del implante de *stents* farmacológicos.

### Limitaciones

El tamaño de la muestra analizada constituye la limitación más importante de este análisis y este estudio no tiene el poder suficiente para establecer conclusiones clínicas.

Debido a que el proceso de proliferación intimal se estabiliza entre los 4 y 8 meses, la evaluación a los 4 meses podría enmascarar parte del crecimiento de la neointima.

Serán necesarios estudios con mayor número de pacientes y con seguimiento más prolongado para determinar el valor clínico de estos hallazgos.

### CONCLUSIONES

En este estudio observamos que el valor de la proteína C reactiva medida inmediatamente antes de la implantación de *stents* con liberación de zotarolimus es un determinante independiente del volumen de hiperplasia neointimal intra-*stent* a los 4 meses de seguimiento.

Estos resultados podrían contribuir a mejorar nuestro entendimiento sobre la fisiopatología y la prevención de la proliferación neointimal tras el implante de *stent* liberador de zotarolimus.

### AGRADECIMIENTOS

A los doctores Marcos Franchetti, Guilherme Attizzani, João G. Loures, Edmilson Ishii y Arturo Quispe por la contribución intelectual y técnica.

### BIBLIOGRAFÍA

- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin MA, et al. Randomized study with the sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with the novo native coronary artery lesions. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
- Serruys P, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa E, Colombo A, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double blind RAVEL trial. *Circulation*. 2002;106:798-803.
- Serruys PW, Kutryk M, Ong A. Drug therapy: Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med*. 2006;354:483-95.
- Biasucci L, Biondi-Zocai G. Preprocedural C-reactive protein for risk prediction before percutaneous coronary intervention: A European perspective. *Clin Chem*. 2004;50:1492-4.
- Ridker P. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-8.
- Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome. Insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1978-85.
- Kornowski R, Hong M, Tio F, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:224-30.
- Okamoto E, Couse T, De Leon H, Vinten-Johansen J, Goodman RB, Scott NA, et al. Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Circulation*. 2001;104:2228-35.
- Forrester J, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:758-69.
- Farb A, Weber D, Kolodgie F, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation*. 2002;105:2974-80.
- Moreno P, Bernardi V, Lopez-Cuellar J, Newell J, McMellon C, Gold H, et al. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation*. 1996;94:3098-102.

12. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrio A, Chiarillo L, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol.* 1998;82:515-8.
13. Kim JY, Ko YG, Shim CY, Park S, Hwang KC, Choi D, et al. Comparison of effects of drug-eluting stents versus bare-metal stents on plasma C-reactive protein levels. *Am J Cardiol.* 2005; 96:1384-8.
14. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci L, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi A, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1512-21.
15. Walter D, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher A. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:839-46.
16. Horne B, Muhlestein J, Strobel G, Carlquist J, Bair T, Anderson J. Greater pathogen burden but not elevated C-reactive protein increases the risk of clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2002;144:491-500.
17. Rittersma S, de Winter R, Koch K, Schotborgh C, Bax M, Heyde G, et al. Preprocedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary artery stent placement. *Clin Chem.* 2004;50:1589-96.
18. Hong YJ, Jeong MH, Lim SY, Lee SR, Kim KH, Sohn IS, et al. Elevated preprocedural high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with neointimal hyperplasia and restenosis development after successful coronary artery stenting. *Circ J.* 2005; 69:1477-83.
19. DuVall M, Ji Q, Clifford A, Barry CM, Nowak SA, Sabaj KM, et al. ABT-578 elution profile and arterial penetration using the ZoMaxx drug-eluting stent [Abstract]. *Am J Cardiol.* 2004;94:223E.
20. Lasave LI, Costa JR Jr, Abizaid AA, Feres F, Tanajura LF, Staico R, et al. A three-dimensional intravascular ultrasound comparison between the new zotarolimus-eluting stent (ZoMaxx<sup>®</sup>) and the non-drug-eluting TriMaxx<sup>®</sup> stent. *J Invasive Cardiol.* 2007;19: 303-8.
21. Mintz G, Nissen SE, Anderson W, Bailey S, Erbel R, Fitzgerald P, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1478-92.
22. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in the novo native coronary artery lesions: ENDEAVOR I Trial. *Eurointervention.* 2005;1:157-64.
23. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter study of the Endeavor Zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions. Endeavor II trial. *Circulation.* 2006;114:798-806.
24. Welt F, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1769-76.
25. Yeh E, Willerson J. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation.* 2003;107:370-1.
26. Pearson T, Mensah G, Alexander R, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.
27. Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107:363-9.
28. Biasucci L, Liuzzo G, Grillo R, Caliguri G, Rebuzzi A, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation.* 1999;99:865-70.
29. Morrow D, Rifai N, Antman E, Weiner D, McCabe C, Cannon C, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460-5.
30. Mueller C, Buettner H, Hodgson J, Marsch S, Perruchoud A, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation.* 2002;105:1412-5.
31. Zebrack J, Muhlestein J, Home B, Anderson J, for the Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:632-7.
32. Abbate A, Biondi-Zoccai G, Brugaletta S, Liuzzo G, Biasucci L. C-reactive protein and other inflammatory biomarkers as predictors of outcome following acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med.* 2003;3:377-85.
33. Anderson J, Muhlestein J. Restenosis after coronary intervention: Narrowing C-reactive protein's prognostic potential? *Am J Med.* 2003;115:147-9.
34. Angioi M, Abdelmouttaleb I, Rodriguez R, Almone-Gastin I, Adjalla C, Gueant J, et al. Increased C-reactive protein levels in patients with in-stent restenosis and its implications. *Am J Cardiol.* 2001;87:1189-93.
35. Jeong W, Jeong M, Kim K, Lee S, Park O, Yum J, et al. An elevated value of C-reactive protein is the only predictive factor of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med.* 2003;18:154-60.
36. Rahel B, Visseren F, Suttorp M, Plokker T, Kelder J, de Jongh B, et al. Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res.* 2003;60:36-40.
37. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, et al. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J.* 2005;150:344-50.
38. Zairis M, Ambrose J, Manousakis S, Stefanidis A, Papadaki O, Bilianou H, et al, for the GENERATION study group. The impact of plasma level of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1375-82.
39. Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, Date H, Shibata Y, Hikiuchi Y, et al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2003;91:287-92.
40. Inoue T, Kato T, Uchida T, Sakuma M, Nakajima A, Shibasaki M, et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:239-45.
41. Lasave LI, Abizaid AS, Abizaid A, Feres F, Staico R, Mattos LA, et al. Correlation between QCA late lumen loss and IVUS late neointimal hyperplasia in patients treated with coronary stent implantation [Abstract]. *Am J Cardiol.* 2006;98:97M.
42. Mintz G, Hong MK, Raizner A, Lee CW, Kim JJ, Escolar E, et al. Comparison of quantitative angiographic parameters with the magnitude of neointimal hyperplasia measured by volumetric intravascular ultrasound in patients treated with bare metal and nonpolymeric paclitaxel-coated stents. *Am J Cardiol.* 2005;95: 105-7.