

REESTENOSIS INTRASTENT EN LA ERA DEL DES: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y MANEJO TERAPÉUTICO

*Hospital universitario de Toledo, servicio de Cardiología
Septiembre de 2023*

INCIDENCIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Los DES actuales tienen un TLR guiado por isquemia del 2% al año y 4% a los cinco años
- Un 25% de las reestenosis intrastent debutan como síndrome coronario agudo
- La incidencia de nueva reestenosis intrastent después de una primera, segunda o tercera intervención es, respectivamente del 8%, 17% y 22%
- Múltiples capas de stent se asocian con mayor probabilidad de reestenosis intrastent

FIGURE 1 Technologic Iterations in Drug-Eluting Stent Technologies, Pharmacology, and PCI Techniques

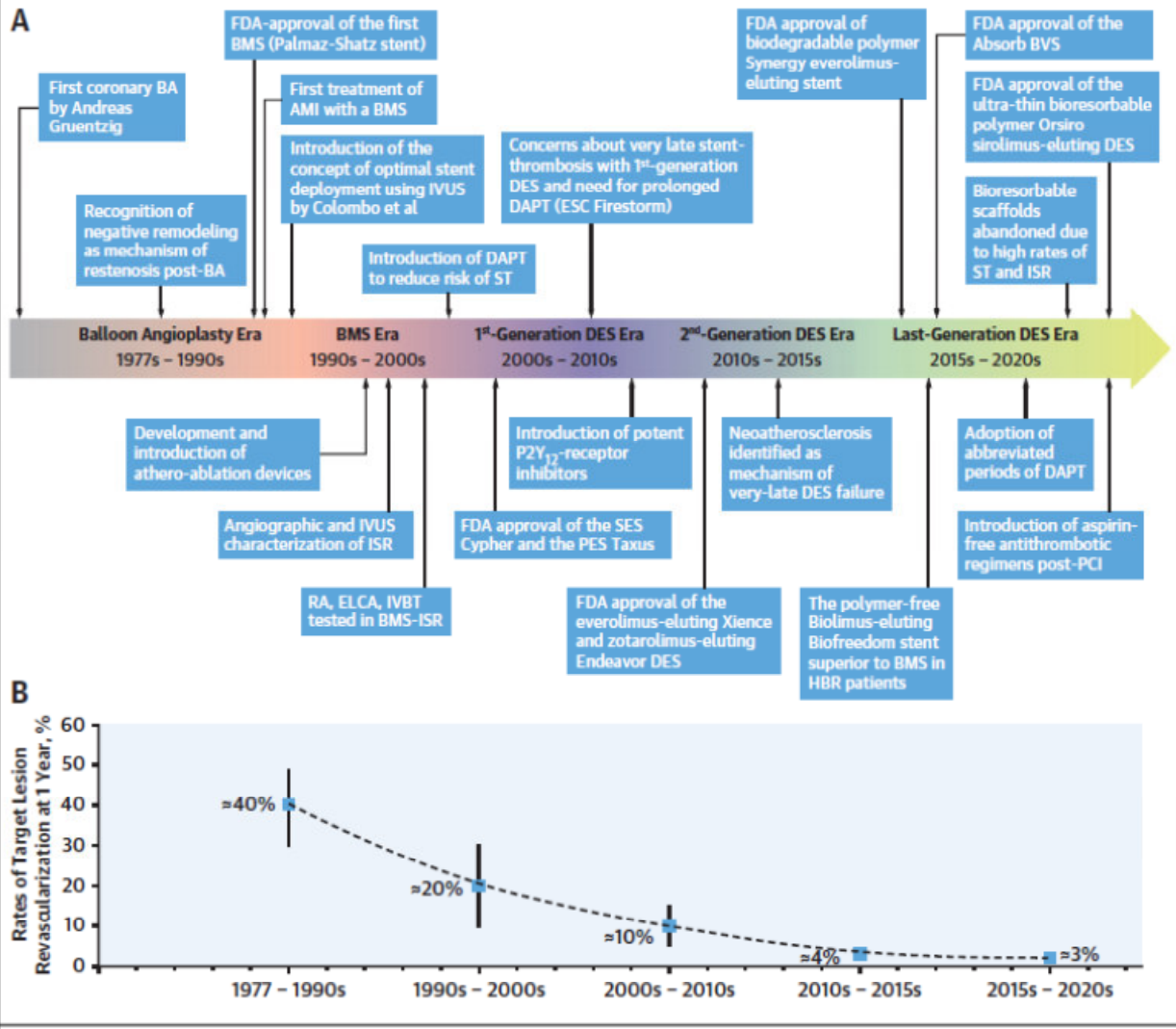
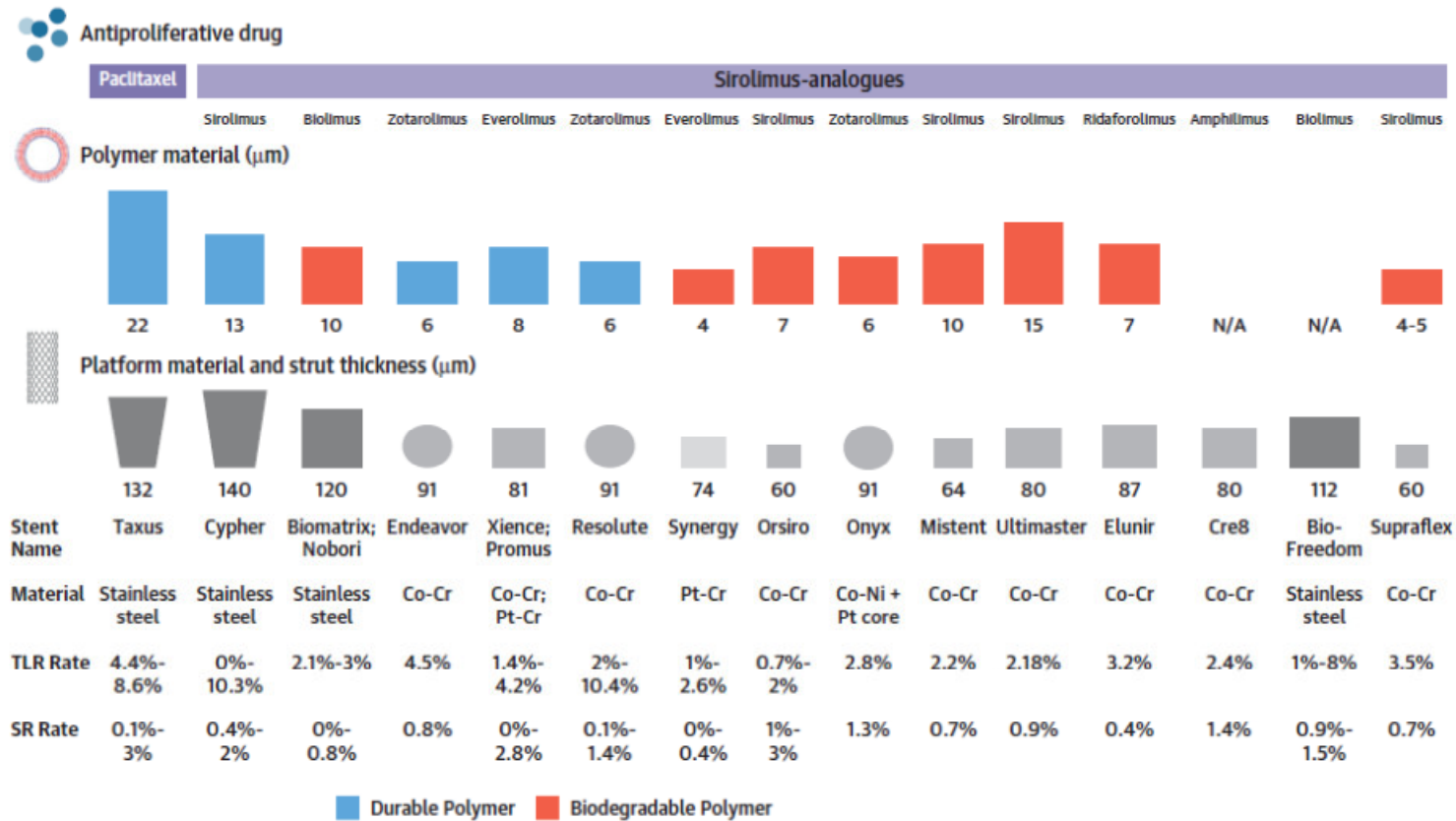


FIGURE 2 Characteristics and Rates of TLR and ST With Metallic DES

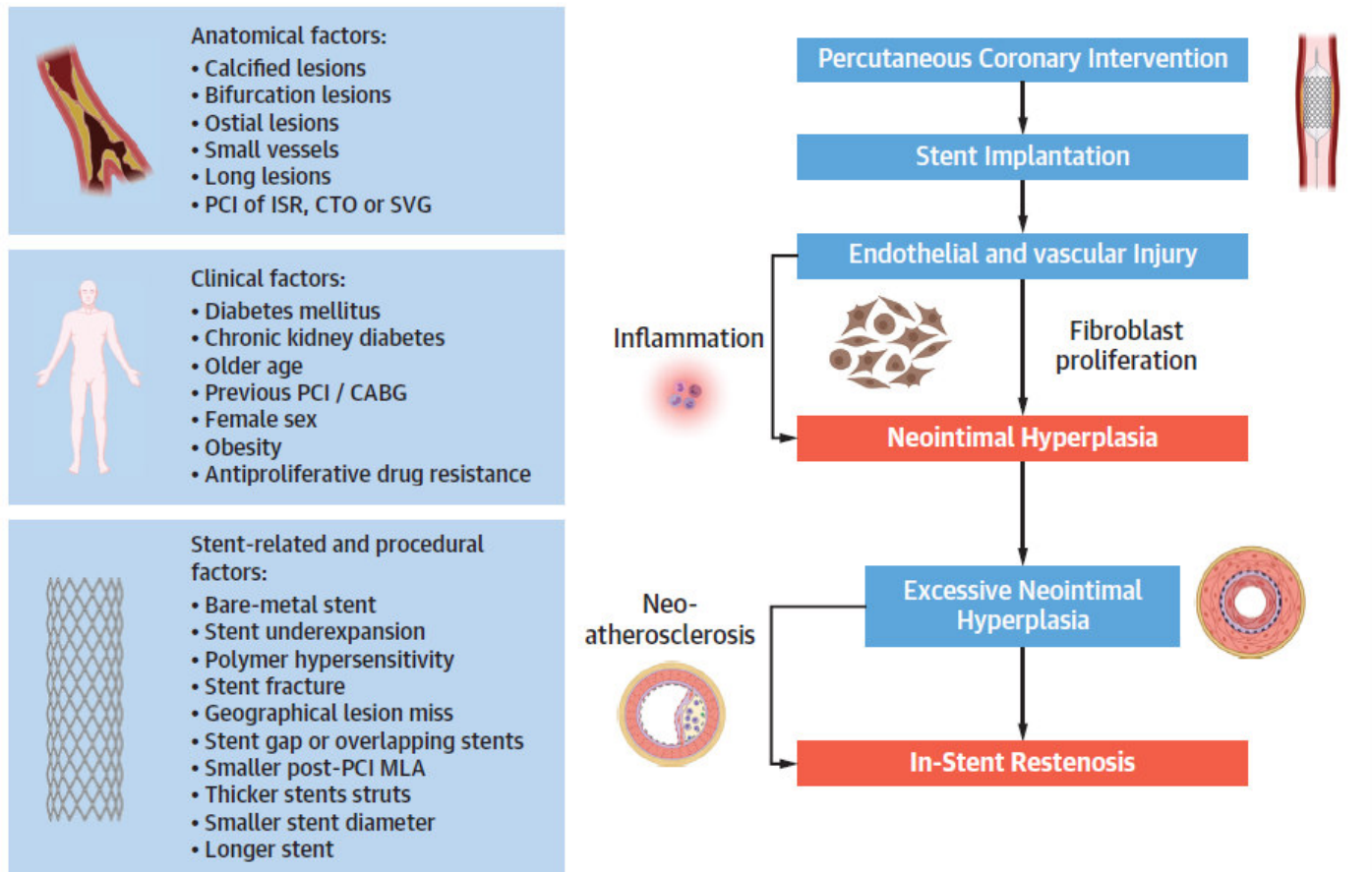


Differences in platform material and thickness, polymer composition, and antiproliferative drug across DES types, as well the associated rates of TLR and ST at 1 year. Co = Cobalt; Cr = Chromium; Pt = Platinum; other abbreviations as in Figure 1.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

- Factores relacionados con el paciente:
 - ✓ DM, enfermedad renal crónica, edad avanzada, mujeres, obesidad
 - ✓ Resistencia al fármaco, hipersensibilidad, reacciones inflamatorias
- Factores relacionados con el procedimiento: infraexpansión, malaposición, gap entre stents
- Factores anatómicos: tamaño del vaso, carga de trombo, calcificación severa
- Factores del stent: tipo de stent, tipo de droga, grosor del strut, fractura del stent
 - ✓ BMS: reestenosis difusa, pico a los 6- 8 meses
 - ✓ DES: reestenosis focal o de borde, pico hasta cinco años, neoaterosclerosis

FIGURE 3 Pathophysiology and Risk Factors for In-Stent Restenosis



The implantation of a coronary stent cause arterial tissue injury that induces vascular smooth-muscle cells proliferation and production of extracellular matrix resulting in the formation of NIH, the main substrate of ISR. Neoatherosclerosis, an accelerated form atherosclerosis in which a neo-atheroma is formed within the neointima, accounts for both ISR and ST in later phases after DES implantation. CABG = coronary artery bypass graft; CTO = chronic total occlusion; MLA = minimal luminal area; NIH = neointimal hyperplasia; SVG = saphenous vein graft; other abbreviations as in Figures 1 and 2.

HISTOPATOLOGÍA

- La proliferación de músculo liso rodeada de una matriz extracelular rica en colágeno es el proceso dominante
 - ✓ BMS: tejido homogéneo con gran densidad de músculo liso
 - ✓ DES: hipocelular y rica en proteoglicanos
- La neoaterosclerosis es una causa potencial de reestenosis y trombosis tardía en DES
 - ✓ Forma acelerada de aterosclerosis por endotelio disfuncionante
 - ✓ Acumulación de macrófagos espumosos ricos en lípidos en la neointima
 - ✓ La neoplaca puede formar una cápsula fina susceptible de romperse y producir síndrome coronario agudo

PATRONES ANGIOGRÁFICOS

- Academic research consortium:

- ✓ Estenosis de al menos 50% en diámetro con significación funcional
- ✓ Estenosis del al menos 70% con o sin síntomas isquémicos
- ✓ Incluye la longitud del stent y 5 mm proximal o distal

- Clasificación de Mehran:

- ✓ I: focal, < 10 mm
- ✓ II: difusa, > 10 mm dentro del stent
- ✓ III: difusa proliferativa, > 10 mm, se extiende más allá de los bordes del stent
- ✓ IV: oclusión total

PATRONES ANGIOGRÁFICOS

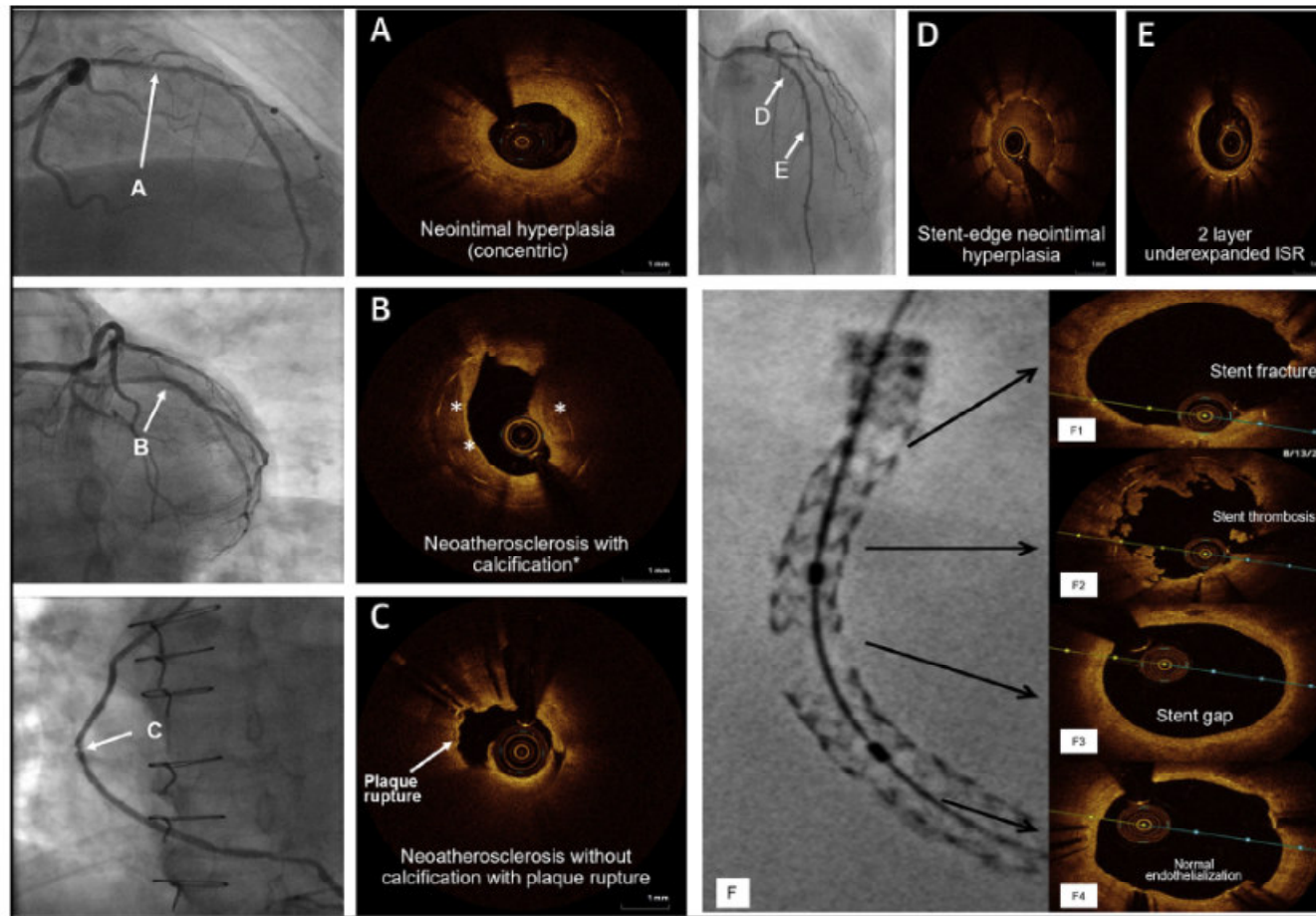
TABLE 2 Angiographic and Multimodality Coronary Imaging Characterization of ISR

	Type/Group	Description
Angiography		
Mehran classification ^{4,4}	Class I (focal ISR)	Lesions are ≤ 10 mm in length and are placed at (type Ia) the unstented segment (articulation or gap), (type Ib) the body of the stent, (type Ic) the proximal or distal margin, or (type Id) a combination of these sites ("multifocal ISR")
	Class II (diffuse ISR)	Lesions are > 10 mm in length and are confined to the stented segment, without extending outside the margin(s)
	Class III (diffuse proliferative)	Lesions are > 10 mm in length and extend beyond the margin(s) of the stented segment.

IMAGEN INTRACORONARIA

- IVUS:
 - ✓ evalúa remodelado vascular, expansión del stent y distribución de la hiperplasia neointimal
 - ✓ Delinea la lámina elástica externa para mejor valoración del tamaño del vaso.
- OCT:
 - ✓ Mejor caracterización tisular
 - ✓ Interfaz lumen- neoíntima
 - ✓ Distribución de los struts
 - ✓ Caracterización de la neoaterosclerosis

FIGURE 5 Representative Multimodality Imaging Patterns of ISR



(A) Includes concentric NIH; (B) includes NIH with neoatherosclerosis and calcifications; (C) includes neoatherosclerosis with evidence of plaque rupture on OCT; (D) includes stent-edge NIH; (E) includes 2-layer ISR under expansion; (F) shows examples of stent fracture (F1), stent thrombosis (F2), stent gap (F3), and normal endothelialization (F4). (F) Reproduced with permission from Biscaglia et al.¹⁰⁵ Arrows refer to the OCT image of the vessel segment on the angiogram. ISR = in-stent restenosis; NIH = neointimal hyperplasia; OCT = optical computed tomography.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

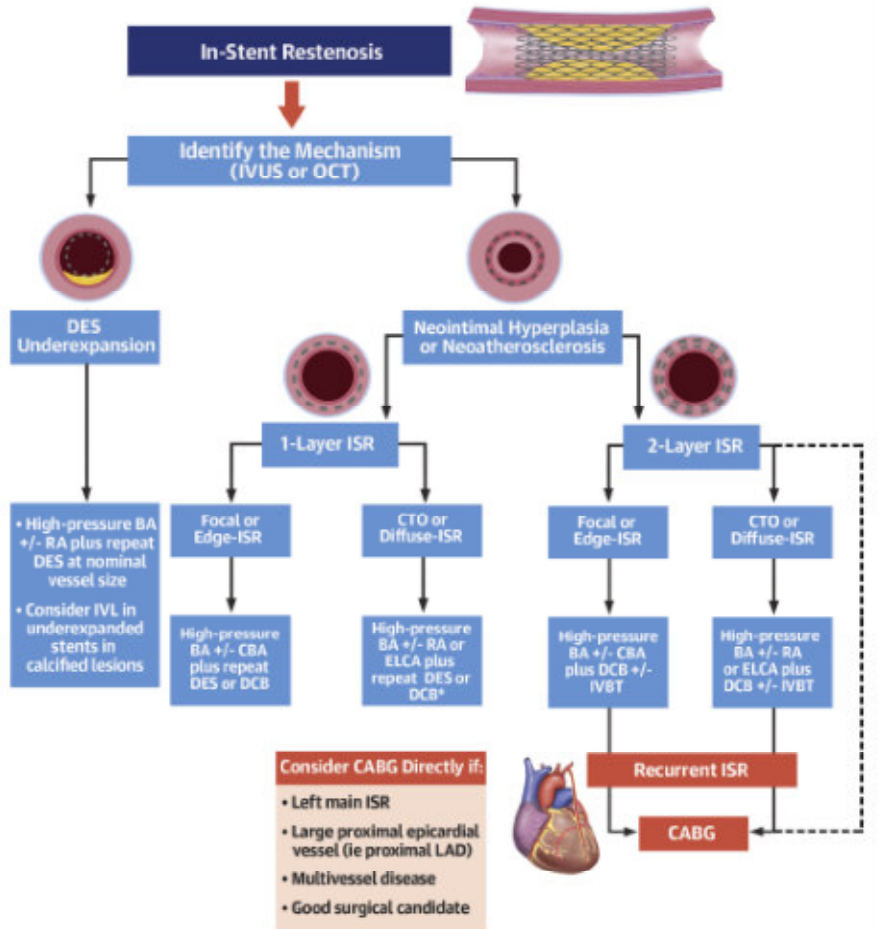
- Es muy importante conocer los detalles de la primera intervención
- En caso de dudas angiográficas los estudios funcionales son fundamentales para una correcta valoración
- La imagen intracoronaria (IVUS, OCT) es esencial para caracterizar mecanismo y sustrato
- Es necesaria una correcta preparación de la lesión:
 - ✓ Cutting o scoring balloon
 - ✓ Predilatación agresiva, sobre todo en caso de infraexpansión
 - ✓ Considerar balones de alta presión, litotricia o rotablator para infraexpansión resistente
- El stent intrastent es de elección si la causa no es la infraexpansión
- Si existen varias capas de stent el balón recubierto de fármaco es mejor opción
- Plantear revascularización quirúrgica para casos refractarios

STENT INTRASTENT O BALÓN DE FÁRMACO

TABLE 4 Factors Favoring the Use of Drug-Coated Balloons vs DES Implantation in ISR

Favors Drug-Coated Balloon	Favors Repeated DES
<ul style="list-style-type: none">• ISR with less aggressive pattern of ISR (eg, focal) with good lumen expansion after balloon dilatation• ISR of BMS• Multilayer ISR• Patients at high bleeding risk who cannot tolerate DAPT• Major side branch involved to avoid jailing	<ul style="list-style-type: none">• ISR with more aggressive pattern of ISR (eg, diffuse or occlusive) at high risk of recurrence• ISR of DES• Single-layer ISR• Presence of a stent-related mechanism (eg, stent fracture or stent gap)• Suboptimal lumen expansion after balloon dilatation
<p>BMS = bare-metal stent; DAPT = dual antiplatelet therapy; DES = drug-eluting stent; ISR = in-stent restenosis.</p>	

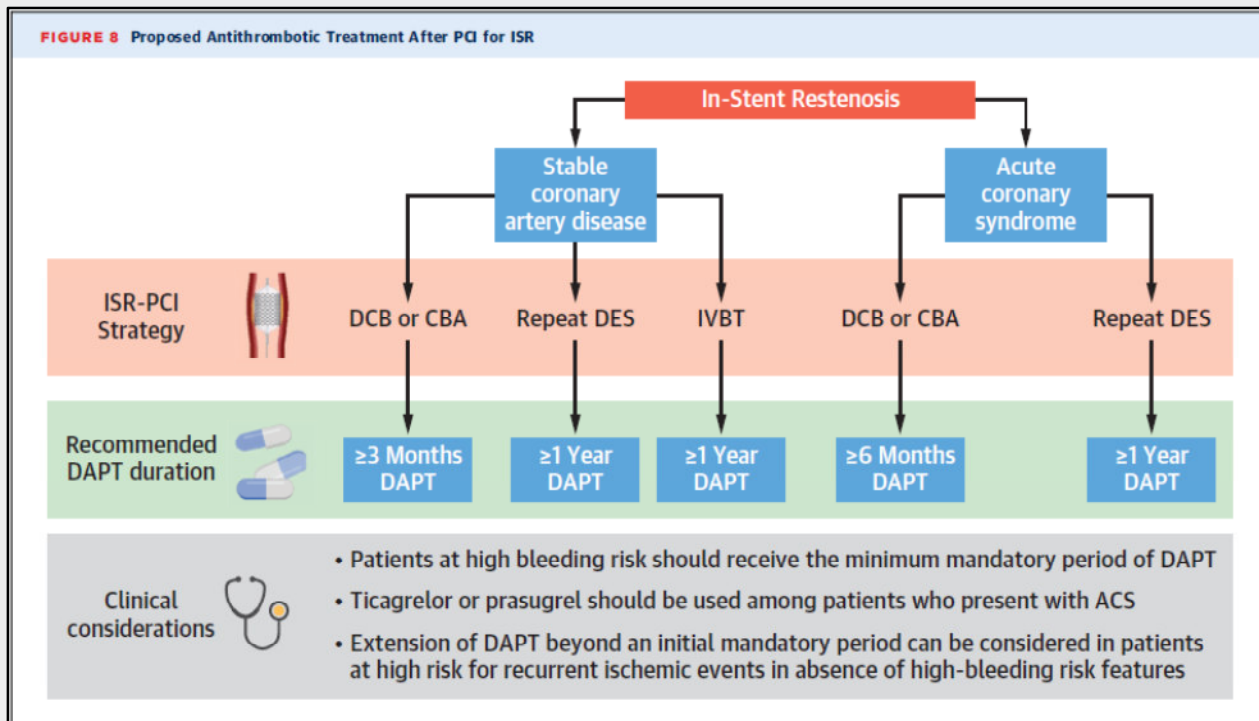
CENTRAL ILLUSTRATION A Proposed Treatment Algorithm for In-Stent Restenosis



Giustino G, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(4):348-372.

In patients presenting with ISR, intracoronary imaging with IVUS or OCT should be performed to identify the underlying mechanism and substrate of ISR. Repeated DES implantation after proper lesion preparation is the most effective treatment strategy for 1-layer DES-ISR. Among patients with 2-layer ISR, a third layer of stent should be avoided. CABG should be considered in patients with high-risk anatomy and good surgical candidates. BA = balloon angioplasty; CABG = coronary artery bypass grafting; CBA = cutting balloon angioplasty; CTO = chronic total occlusion; DCB = drug-coated balloon; ELCA = excimer laser atherectomy; ISR = in-stent restenosis; IVBT = intravascular brachytherapy; IVL = intravascular lithotripsy; LAD = left anterior descending artery; RA = rotational atherectomy.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO



- Ningún fármaco ha demostrado reducir la reestenosis intrastent
- Ajustar doble antiagregación según contexto clínico

CONCLUSIONES

- ✓ La reestenosis intrastent continúa siendo un problema clínicamente importante
- ✓ Los mecanismos fisiopatológicos son heterogéneos y el manejo es complicado
- ✓ La caracterización mediante imagen intracoronaria es fundamental para un tratamiento adecuado
- ✓ El implante de stent farmacoactivo intrastent constituye al abordaje más eficaz
- ✓ El balón recubierto de fármaco es una alternativa adecuada para vaso pequeño o múltiples capas previas de stent