

Radiación gamma intracoronaria después de angioplastia con balón. La experiencia venezolana

Drs. José A. Condado, Ron Waksman, Orlando Gurdiel, Harry Acquatella, Carlos Calderas, Bogart Parra, Isabel Iturria, Jorge Saucedo, Samuel Liprie, Bingen Amezaga.

RESUMEN

Objetivos: evaluar los efectos clínicos y angiográficos a largo plazo de la radiación gamma intracoronaria, en un grupo de pacientes sometidos a angioplastia transluminal percutánea.

Ambiente: Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño" y Centro Médico de Caracas.

Método: Entre julio de 1994 y enero de 1995 se trataron con radioterapia intracoronaria 22 lesiones en 21 pacientes después de angioplastia transluminal percutánea con una fuente de iridio 192 no centrada. Los pacientes fueron seguidos por 3 años.

Resultados: El diámetro promedio de referencia del vaso fue $2,97 \pm 0,49$ mm (rango 1,8 a 4,0 mm), y el diámetro luminal mínimo antes y después de la angioplastia fue $0,98 \pm 0,53$ mm y $1,98 \pm 0,5$ mm respectivamente; el porcentaje de estenosis residual por diámetro después del procedimiento fue de 35 ± 13 %. En el control a las 24 horas todas arterias estaban permeables excepto una, que presentó trombosis subaguda en un lugar de bifurcación. La pérdida tardía calculada es de $0,19 \pm 0,78$ mm y el índice de pérdida tardía fue $0,19 \pm 0,4$. El diámetro luminal mínimo mostró una pérdida tardía negativa en 10 de las 22 arterias. Se observó una reestenosis angiográfica binaria (mayor a 50 % del diámetro de la estenosis) en 27,3 % de las arterias.

El procedimiento angiográfico a los 2 años fue realizado en 19 sitios de tratamiento. El diámetro luminal mínimo fue $1,90 \pm 0,69$ y el diámetro promedio de reestenosis residual fue de 35 ± 19 %. La reestenosis angiográfica binaria estuvo presente en 6 arterias (27,2 %).

Hubo pequeños cambios en el seguimiento angiográfico a los 3 años. Todas las arterias continuaban permeables y no hubo pérdida adicional tardía. No se observó ningún efecto adverso en los segmentos

adyacentes y hubo un pequeño crecimiento de los segmentos aneurismáticos. Ninguno de los pacientes o personal médico desarrolló complicaciones o enfermedades relacionadas con la radiación.

La radioterapia intracoronaria podría constituir una estrategia alternativa a la colocación rutinaria de stent después de una adecuada angioplastia con balón para la prevención de la reestenosis.

Palabras clave: Radioterapia intracoronaria. Radiación. Angina.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the long term clinical and angiographic effects of intracoronary gamma radiation in patients that underwent percutaneous transluminal angioplasty.

Setting: "Dr. Miguel Perez Carreño" Hospital and Centro Medico de Caracas.

Method: Between July 1994 and January 1995 22 lesions in 21 patients were treated with intracoronary radiotherapy after percutaneous transluminal angioplasty using a non centered source of iridium 192. Patients were follow for 3 years.

Results: Mean diameter of reference of the vessel was 2.97 ± 0.49 (range 1.8 to 4.0 mm), and the minimal luminal diameter before and after the angioplasty was 0.98 ± 0.53 mm and 1.98 ± 0.5 mm respectively; percentage of residual stenosis for diameter after the procedure was 35 ± 13 %. At the 24 hours control all arteries were permeable except one, that presented subacute thrombosis at he place of bifurcation. Late loss calculates is 0.19 ± 0.78 mm and the loss late index was 0.19 ± 0.4 . The minimal luminal diameter showed a negative late loss in 10 of 22 arteries.

At 2 years angiography was performed in 19 places of treatment. Minimal luminal diameter was 1.90 ± 0.69 and the mean residual restenosis was 35 ± 19 %. Binary

angiographic restenosis was present in 6 arteries (27.2 %).

There were small changes at the 3 years follow up. All arteries continued permeable without additional late loss.

No adverse effect was observed at the adjacent segments and there was a small growth of aneurysmatic segments. No patient or medical personnel presented complications or illness related to radiation.

Intracoronary radiotherapy could be an alternative strategy to the rutinary use of stent after a successful balloon angioplasty for prevention of restenosis.

Key words: Intracoronary radiation therapy. Radiation. Angina.

INTRODUCCIÓN

Pese a la dramática mejoría en los equipos y el éxito primario de la angioplastia coronaria la reestenosis después de angioplastia transluminal percutánea coronaria exitosa (PTCA) continúa siendo el mayor reto de la cardiología intervencionista. Una tasa de reestenosis de 30 % a 60 % es la principal limitación de los procedimientos de revascularización con balón y otros dispositivos (1).

Los estudios patológicos y experimentales han descrito la reestenosis como una respuesta de cicatrización ante la lesión vascular. Se piensa que existen tres mecanismos fundamentales envueltos en su desarrollo: retroceso elástico, remodelado negativo y respuesta proliferativa a la lesión (2-9).

El desarrollo de nuevos procedimientos de recanalización ha ampliado el espectro de las lesiones vasculares que pueden ser tratadas exitosamente, pero sin reducir o disminuir significativamente la frecuencia de reestenosis. Solamente el *stent* coronario, previniendo el retroceso elástico temprano y el remodelado negativo, ha demostrado un 30 % de reducción en la tasa de reestenosis; sin embargo, los *stent* pueden aumentar la respuesta proliferativa a la lesión (10-12).

La radiación ionizante puede afectar a las células principalmente dañando la estructura nuclear del ADN. Su efecto biológico depende de la cantidad de energía entregada, que a su vez es una función de la distancia a la fuente y el tiempo de exposición (13). Está bien documentado que la radiación ionizante inhibe la proliferación celular y la formación de nuevo tejido en ciertas situaciones clínicas incluyendo la formación de queloides en la piel después de cirugía y la reformación de pterygium

después de su remoción quirúrgica (14-19).

Durante la radioterapia externa para enfermedad neoplásica los vasos sanguíneos y el corazón pueden sufrir daños significativos (20-23). Con una dosis única experimental de radiación de 25 Gy, los perros pueden desarrollar trombosis y aneurismas en la aorta (24). Se ha descrito un aumento en la formación de neoíntima después de dosis muy bajas de radiación en arterias ilíacas ateroscleróticas de conejo (25).

La radiación externa al corazón después de la implantación de *stent* aumenta la tasa de reestenosis en un modelo de coronarias porcino (26).

Se ha demostrado en estudios preclínicos la utilidad de la radiación endovascular para prevenir la proliferación de la íntima en modelos animales de lesión arterial con balón (27-31). La irradiación endovascular con una fuente gamma de alta energía (Ir192), antes o después de la lesión por sobre-distensión con balón, reduce significativamente la formación de neo-íntima cuando se mide 2 a 4 semanas después de la lesión (28,29,31). Este beneficio también se observa con la irradiación endovascular con una fuente beta usando dosis entre 14 y 25 Gy directamente a la pared vascular (30,32), y se mantiene a los 6 meses de seguimiento (33,34). Los resultados de los estudios clínicos con radiación endovascular con Ir 192 y reestenosis de *stent* en arterias femorales, han mostrado una baja tasa de reestenosis en menos de 6 años de seguimiento (35,36). Este estudio fue diseñado para evaluar la factibilidad y seguridad, así como los efectos a mediano y largo plazo de los efectos de la terapia con radiación gamma intracoronaria en humanos después de angioplastia coronaria.

Se realizó el seguimiento clínico y angiográfico a los seis meses de acuerdo a los protocolos habituales para evaluar reestenosis (39,40). Debido al efecto potencial de la radiación ionizante sobre los tejidos biológicos, que puede manifestarse más tardíamente, fue de invaluable interés evaluar este grupo de pacientes lo más prolongadamente posible, por lo cual el seguimiento angiográfico se repitió nuevamente después de dos y tres años de la radiación intracoronaria (41,42).

MÉTODOS

Pacientes y características de la lesión

El estudio se realizó entre julio de 1994 y enero de 1995 en pacientes en los cuales se obtuvo

consentimiento informado para realizar radioterapia intracoronaria después de angioplastia transluminal percutánea. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Ético y el Comité Académico de los Hospitales "Miguel Pérez Carreño" y Centro Médico de Caracas.

Se incluyeron en el protocolo pacientes con cardiopatía isquémica sintomática (la mayoría con angina en clase funcional II a IV) con al menos una lesión estenótica de alto grado (mayor al 70% de reducción del diámetro) en arteria coronaria nativa que requería angioplastia. Se seleccionaron veintinueve pacientes: diecisiete hombres y cuatro mujeres, con edad promedio de 52 años (rango: 34 a 63 años).

Se trataron 22 lesiones (en un paciente se trataron la arteria circunfleja [ACx] y la arteria coronaria derecha [ACD]): 20 lesiones de novo y 2 lesiones reestenóticas (una reestenosis de angioplastia con balón y una reestenosis *intrastent* Palmaz-Schatz, ambas en la arteria descendente anterior [ADA]); 11 en la ADA, 7 en la ACD y 4 en la ACx. La mayoría de las lesiones eran tipo B (19 de 22), con dos tipo A y una tipo C (oclusión total), de acuerdo a la clasificación de la *American Heart Association / American College of Cardiology* (AHA/ACC).

Procedimientos

Después de analizar la angiografía diagnóstica todos los procedimientos fueron realizados con un sistema de catéter guía 8 Fr y una técnica de angioplastia convencional con balón (un paciente fue tratado con aterectomía rotacional y balón). Después de remover el balón de angioplastia se insertó la fuente no centrada con el uso de una guía de angioplastia para cubrir por completo el sitio de la angioplastia. Se usó una guía de prueba después de un bolus intracoronario de nitroglicerina para comprobar nuestra capacidad para avanzar a través de curvas pronunciadas en las arterias coronarias y de segmentos a irradiar con condiciones desfavorables (como tortuosidades y espasmo). La guía de prueba fue entonces retirada, y se colocó la guía radiactiva en el sitio de la angioplastia con control fluoroscópico y medición de la distancia. Después del tratamiento radiactivo, la guía radiactiva fue removida y colocada en un recipiente protegido. Se administró nuevamente nitroglicerina intracoronaria y se realizó un angiograma final inmediatamente después del procedimiento. En caso de retroceso elástico agudo, se realizó nueva angioplastia con balón. Se realizó angiografía control después de 24

horas. Todos los pacientes fueron tratados con heparina por 24 horas y egresados 48 a 72 horas después del procedimiento. Después del egreso todos los pacientes fueron tratados con aspirina y warfarina por un período de tres meses para reducir el riesgo de trombosis que podría ocurrir debido al posible retraso de la reendotelización.

Seguimiento clínico y angiográfico

Se realizó seguimiento clínico y angiográfico cuidadosos a las 24 horas (18 pacientes), 1-2 meses (12 pacientes), 1 año (20 pacientes), 2 años (19 pacientes) y 3 años (17 pacientes). Fueron excluidos del seguimiento tres pacientes que tenían oclusión total. Todos los angiogramas fueron obtenidos en las mismas proyecciones y con idéntica técnica angiográfica.

Análisis angiográfico

Todas las medidas angiográficas iniciales de diámetro referencial del vaso y diámetro luminal mínimo (DLM) fueron realizadas con un sistema de compás manual sobre la proyección de la película de 35 mm para calcular el diámetro del balón de angioplastia y la dosis de radiación.

Para evaluar el procedimiento angiográfico se realizó angiografía coronaria cuantitativa (ACQ) por observadores independientes de acuerdo al método validado en el laboratorio central en el *Washington Hospital Center, Washington DC*.

Sistema de entrega de la radiación

Se cargó una fuente sellada de iridio 192 radiactivo (utilizada para braquiterapia en pacientes con cáncer) en el segmento final de una guía de 0,57 de diámetro de aleación de níquel - titanio (37). Liprie desarrolló una guía de 0,46 mm de diámetro con una fuente encapsulada de 3 mm de longitud que fue utilizada en coronarias porcinas (29). Siguiendo nuestra recomendación Liprie desarrolló una fuente con diámetros de 0,018" y 0,014", ambas con un segmento de 30 mm de longitud activa, fijado a una guía de similar calibre. El resultado fue una guía al menos tan flexible como una guía estándar de angioplastia coronaria, para uso en investigación clínica en arterias coronarias humanas.

El sistema de entrega utilizado consistió en un catéter de polietileno monorriel no centrado 4 Fr (Figura 1), esterilizado de la manera usual, y

resistente al daño causado a la guía - fuente en cualquier ángulo y que permite la fácil introducción dentro del catéter. El lumen interno fue un canal cerrado con una marca radiopaca al final, para permitir la visualización por fluroscopia de la posición exacta de la guía radioactiva. El procedimiento de colocación del catéter fue similar al de la colocación intracoronaria de un balón normal de angioplastia o un transductor ultrasonido intracoronario.

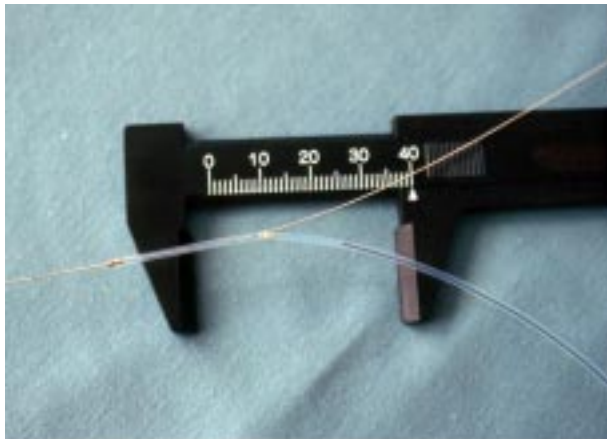


Figura 1. Catéter con canal cerrado para entrega de guía radiactiva para irradiación intracoronaria.

Dosimetría

La actividad inicial de la fuente fue de 1,2 y 1,5 Ci, estimada con el uso para una guía de iridio 192. La dosis a diferentes profundidades fue medida con el uso de un dosímetro termo luminiscente con respecto a la distancia de la guía. Cuando se inició el tratamiento, la actividad de la fuente fue 529 y 982 m Ci.

Los tejidos con una dosis muy baja (menos de 10 Gy) de radiación externa tienen un aumento de la hiperplasia por braquiterapia (25,26); aquellos que reciben una dosis de radiación externa mayor a 25 Gy pueden tener riesgo de aneurismas (20,22,24) y existe un efecto favorable de inhibición de hiperplasia de la íntima con mínimo efecto deletéreo en los tejidos circundantes con braquiterapia endovascular en el rango de dosis de 10 a 20 Gy (28,31,35). En consecuencia se decidió administrar una dosis entre 10 y 14 Gy a los tejidos blanco: la adventicia y la capa muscular respectivamente.

Para alcanzar la dosis y considerando que la enfermedad de la pared arterial coronaria puede estar entre 0,5 a 2 mm de espesor y que la mayoría de las placas son excéntricas, calculamos el tiempo en base a la actividad de la fuente y se prescribió una dosis estándar de 25 Gy a 1,5 mm de profundidad usando la guía 0,018" en el primer grupo de 9 pacientes (10 arterias), y con diámetro de referencia del vaso de 3 mm. A 0,5 de profundidad (la capa muscular) se entregaron 14 Gy y a 1,0 mm de profundidad (adventicia) se entregaron 10 Gy (Figura 2). Para reducir el riesgo de las altas dosis debido al uso de un catéter no centrado decidimos utilizar una guía 0,014" para una dosis prescrita de 20 Gy ajustada al radio del vaso de referencia en el segundo grupo de 11 arterias (Figura 3). El paciente CC-19 se revascularizó con rotoblator y angioplastia con balón, recibió 18 Gy para el radio del vaso de referencia.

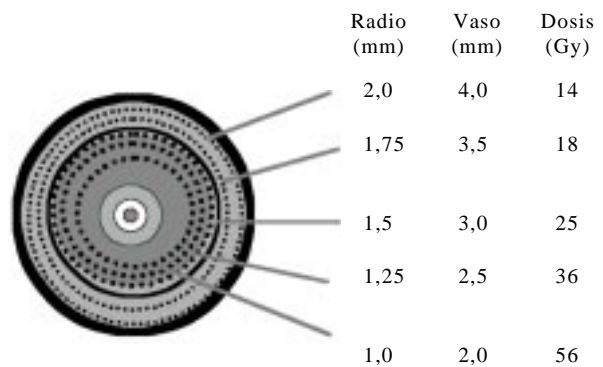


Figura 2. Dosimetría de radioterapia (Grupo I). Dosis 25 Gy - 1,5 mm.

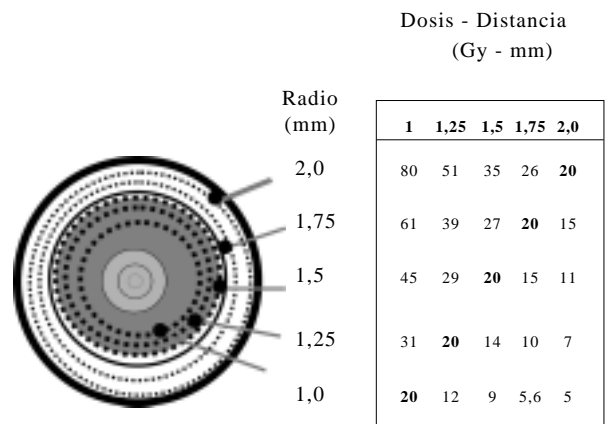


Figura 3. Dosimetría de radioterapia (Grupo II). Dosis 20 Gy para el radio del vaso referido.

Después de la determinación en el laboratorio central, basado en la angiografía cuantitativa de los diámetros lumenales de los vasos tratados, la dosis entregada a la superficie del vaso fue recalculada (asumiendo que el catéter estuvo colocado en el centro de la arteria) con el uso de un sistema comercial de planimetría. Debido a que se utilizó un sistema no centrado en este estudio, es probable que el vaso tratado con 25 Gy recibiese incluso dosis mayores, hasta un máximo de 92,5 Gy, cuando el catéter estaba apoyado contra la superficie de la luz del vaso, y al mismo tiempo, contralateral a esta localización recibiría una dosis mínima de 7,2 Gy en arterias grandes.

Consideraciones de protección radiológica

Se tomaron precauciones especiales de seguridad durante el procedimiento. La guía fue una fuente de iridio, el catéter guía tenía un canal cerrado. Las fuentes fueron transportadas en una caja protegida y manipulada únicamente por medio de la utilización de pinzas largas. El equipo de protección incluyó: vidrio plomado, dos protectores de tiroides y dos petos de protección plomados. La manipulación de la fuente se compartió entre tres operadores. El tiempo total de manipulación de la guía radioactiva fue menor a 1 minuto por arteria. Un contador Geiger fue utilizado para chequear la radiación en los pacientes durante y final del procedimiento, así como para comprobar la radiación dentro y fuera del laboratorio. Tres operadores realizaron 22 procedimientos de radioterapia y la exposición a radiación de cada operador individual se calculó en alrededor de 2 mSv. La estimación de la dosis máxima de radiación entregada a un operador cuando la actividad de la fuente de iridio fue 1,5 Ci, en 10 minutos de exposición sería: cabeza 70 cm - 0,2 mSv/min, cuerpo 50 cm - 0,4 mSv /min y manos 20 cm - 2,52 mSv/min, sin considerar la atenuación causada por: adecuada utilización de las barreras protectoras, el cuerpo del paciente y la reducción en la intensidad de la radiación tiempo dependiente.

La estimación de la dosis máxima entregada al paciente fue: a la distancia de 1,5 mm entregados 25 Gy (arteria coronaria), 50 cm - 0,02 Gy (abdomen), 1 metro - 0,005 Gy (ingle), 1,5 metros - 0,0025 Gy (pie). Registramos 0,0006 Gy a 3 m de distancia del paciente y más allá de esta distancia no se detectó radiación en el laboratorio de hemodinamia.

Análisis estadístico

Todas las medidas de los vasos en una manera normalizada, fueron introducidos en una base de datos, computarizadas y expresados como medias y con su desviación *standard*. Cada paciente se siguió en el tiempo, y se comparó el diámetro luminal mínimo DLM en el procedimiento versus el diámetro luminal mínimo de DLM a las 24 horas y en el seguimiento, para lo cual se utilizó la prueba de t de Student pareada. Todas las pruebas de significancia se tomaron con valores de $P < 0,05$ para considerar que indicaban significancia estadística.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes (22 arterias) entre julio 1994 y enero de 1995. La angioplastia fue exitosa (estenosis residual menor a 50 % por diámetro) en 19 de 22 lesiones (86,4 %). Sin embargo, se administró radioterapia intracoronaria exitosamente a todas las lesiones tratadas. El tiempo de tratamiento dependió de la actividad de la fuente de iridio 192 y varió entre 164 a 929 segundos. El procedimiento fue bien tolerado y los pacientes no presentaron complicaciones como isquemia, arritmia y otra complicación mayor. Ninguno de los tratamientos radioactivos fue interrumpido. Un paciente desarrolló espasmo coronario después de tratamiento con radiación refractario a nitroglicerina intracoronaria, pero se resolvió con inflada prolongada del balón.

El diámetro promedio de referencia del vaso fue $2,97 \pm 0,49$ mm (rango 1,8 a 4,0 mm), y el DLM antes de la angioplastia fue $0,98 \pm 0,53$ mm. El DLM promedio después de la intervención fue $1,98 \pm 0,5$ mm, y el porcentaje de estenosis residual por diámetro después del procedimiento fue de 35 ± 13 %. Se realizó una nueva angiografía a las 24 horas a todas las arterias. En el control a las 24 horas todas estaban permeables excepto una, que tuvo una trombosis subaguda en un lugar de bifurcación (que no originó un infarto miocárdico agudo o elevación de creatinfosfoquinasa) (paciente N° 12 en el Cuadro 1). Este paciente fue sometido a angioplastia exitosa de ambas ramas ocluidas y del sitio tratado con radiación. La pérdida luminal temprana se demostró en las arterias tratadas a las 24 horas con una reducción del diámetro luminal mínimo de $1,98 \pm 0,5$ a $1,54 \pm 0,6$ mm (pérdida tardía de 0,44 mm), llegando a un porcentaje de estenosis residual promedio por diámetro de 48 ± 16 % ($P < 0,01$).

RADIACIÓN INTRACORONARIA DESPUÉS DE ANGIOPLASTIA

Cuadro 1

Valores de coronariografía cuantitativa antes y después de angioplastia con balón.
Diámetro mínimo del lumen (mm)

Lesión	Pre	ACTP	24 horas	> 6 meses	2 años	3 años
1	0	2,04	1,81	0	0	0
2	0,98	1,75	1,62	1,47	1,97	2,04
3	0,68	1,78	1,36	0	0	0
4	0,7	1,43	1,37	1,78	2,38	2,05
5	0,83	2,24	1,75	2,53	2,38	2,14
6	1,42	1,95	1,78	2,55	2,38	2,22
7	1,35	2,27	2,17	2,55	2,7	5,3
8	0,64	1,99	2,13	2,78	2,52	3,58
9	0,45	1,47	0,94	2,07	1,16	2
10	0,77	1,27	1,23	1,21	1,57	1,65
11	1,29	1,23	1,11	1,32		
12	0,62	1,88	1,94	1,94	2,14	2,24
13	0,4	1,98	1,6	1,37	1,99	1,76
14	1,17	2,45	2,06	2,31	2,13	2,26
15	0,9	2,59	2,21	2,86	2,19	2,43
16	1,76	2,13	2,02	1,74	1,83	2,07
17	2,08	2,47	2,55	2,55	2,16	2,61
18	0,58	1,48	1,35	1,38	0,76	1,3
19	0,57	1,69	2,13	2,13	2,01	2,49
20	1,12	1,33	0,88	0,59	1,46	1,54
21	0,8	2,43	2,37	2,37		
22	1,74	2,8	1,06	1,06	0	0

0 = obstrucción 100 %

ACTP: angioplastia transluminal coronaria prematura.

Todos los pacientes estaban libres de eventos cardíacos mayores intra-hospitalarios como infarto miocárdico y cirugía de puente aortocoronario.

Los primeros 9 pacientes (10 arterias) fueron tratados con altas dosis de 25 Gy tuvieron un angiograma entre 30 y 60 días después del procedimiento. Dos de estos, aunque sintomáticos, tenían oclusión total del sitio tratado a los 30 a 38 días (pacientes N°1 y 3 respectivamente, Cuadro 1) sin evidencia de un infarto miocárdico reciente en sus electrocardiogramas. Un paciente (paciente N°1) sufrió una oclusión total antes de la angioplastia inicial y el tratamiento con radioterapia. El otro paciente (paciente N° 3) tuvo una disección severa durante la angioplastia antes del tratamiento con radiación. Un paciente (paciente N°6) desarrolló un pequeño pseudoaneurisma en el sitio de tratamiento inmediatamente después de la angioplastia que era más pronunciado a los 6 meses. Los angiogramas a los 2

y 3 años no mostraron cambios y el paciente continuó asintomático. Otro paciente (paciente N° 2) que fue sometido a una angioplastia transluminal percutánea no complicada de la arteria descendente anterior proximal, desarrolló un pseudoaneurisma en el sitio de tratamiento a los 60 días, que era más grande a los 8 meses (Figura 4). El pseudoaneurisma mostró un pequeño incremento a los 2 años y no cambió después de tres años. Este paciente permaneció asintomático y rechazó la cirugía de *bypass*. La angioplastia fue fallida en el paciente N° 10 debido a que el balón no logró dilatar suficientemente lesiones calcificadas secuenciales; sin embargo, el tratamiento de radioterapia fue posible. El angiograma a los 2 años muestra enfermedad severa difusa de una lesión oclusiva en el segmento distal de la arteria, no relacionado con el sitio irradiado. El paciente persiste con angina estable. El paciente N° 19 mostró fenómeno de no reflujo con rotablación y fue

necesaria la dilatación con balón para intentar recuperar el flujo; el tratamiento con radiación fue posible sin complicaciones, pero el paciente se presentó con angina y retroceso elástico severo que requirió nueva angioplastia a las 24 horas. Este paciente presentó reestenosis a los 8 meses y fue sometido a una nueva angioplastia sin complicaciones; los angiogramas a los 2 y 3 años mostraron ausencia de reestenosis y el paciente permanecía asintomático. Inmediatamente después de la angioplastia, los pacientes N° 20 y 21 presentaron retroceso elástico agudo severo y el paciente N° 21 tuvo oclusión aguda con trombos (una situación que requirió tratamiento de emergencia); ambos recibieron radioterapia intracoronaria, y después se colocaron *stent* Palmaz-Schatz y Gianturco Roubin respectivamente. El paciente N° 20 permanece asintomático sin reestenosis a los 2 y 3 años. El paciente N° 21 se presentó con reestenosis *intra*stent y el vaso estaba ocluido en el control a los 2 años; el paciente tiene angina estable y rechazó la cirugía.

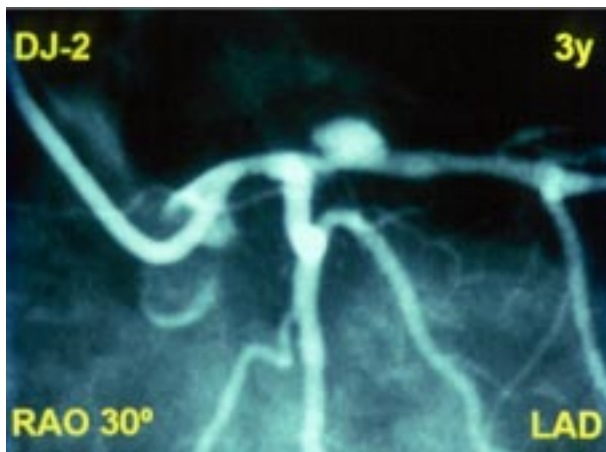


Figura 4. Pseudoaneurisma en la arteria descendente anterior 3 años después del tratamiento, vista en oblicua anterior derecha 30°.

La dosis administrada en la superficie luminal del sitio del tratamiento fue consistentemente mayor que la dosis prescrita y se calcula que fue de $35,6 \pm 11,1$ Gy (rango 19,5 a 35 Gy para todas las arterias). Sin embargo la dosis promedio en el lugar del diámetro de referencia del vaso fue de $23,3 \pm 7,3$ Gy (rango 11,1 a 42,9 Gy). Para el paciente N°2 que

desarrolló pseudoaneurisma a los 60 días, la dosis administrada calculada fue 38,5 Gy entregada a una distancia de 1,5 mm desde la fuente, pero como es un sistema no centrado es probable que la pared del vaso en el sitio tratado recibiera inclusive hasta 92 Gy. Otros dos vasos (ACD y ACx) que fueron tratados con 25 Gy (paciente N° 7) mostraron una dilatación del vaso y una apariencia irregular en el seguimiento temprano (ACD) y tardío (ACx).

El primer seguimiento angiográfico realizado entre 30 a 60 días en ese paciente mostró un diámetro luminal mínimo de $1,63 \pm 0,89$ mm, y hubo una estenosis residual promedio de 46 ± 28 %. El segundo control angiográfico fue realizado en 20 arterias entre 6 y 14 meses (promedio $8 \pm 1,9$ meses). Todos estaban permeables durante el seguimiento con un diámetro luminal mínimo de $1,94 \pm 0,62$ mm y diámetro luminal residual de estenosis de 41 ± 24 %, similar a los resultados con angioplastia ($P = 0,2$). La pérdida tardía calculada es de $0,19 \pm 0,78$ mm y el índice de pérdida tardía fue $0,19 \pm 0,4$ mm. El diámetro luminal mínimo mostró una pérdida tardía negativa en 10 de las 22 arterias (Cuadro 1). Se observó una reestenosis angiográfica binaria (mayor a 50 % de diámetro de la estenosis) en 27,3 % de las arterias, incluyendo los 2 pacientes con una oclusión total temprana. Un ejemplo de un caso con pérdida tardía negativa a los 14 meses con dilatación en el sitio tratado se muestra en la Figura 5.

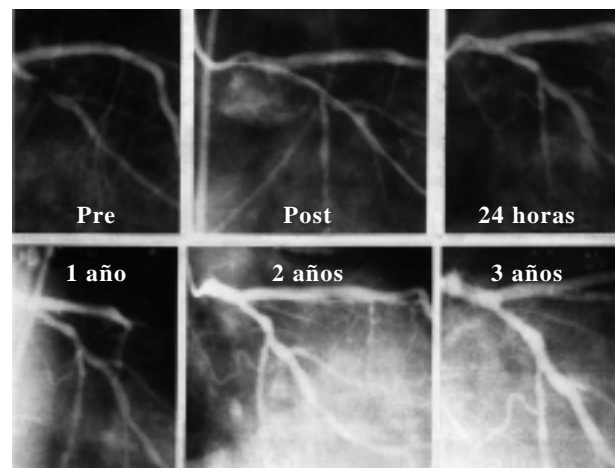


Figura 5. Seguimiento angiográfico de la arteria circunfleja. Radioterapia intracoronaria gamma, angioplastia transluminal coronaria percutánea.

El procedimiento angiográfico a los 2 años fue realizado en 19 sitios de tratamiento (un paciente rechazo el seguimiento debido a que estaba totalmente asintomático). El diámetro luminal mínimo fue $1,90 \pm 0,69$ mm y el diámetro promedio de reestenosis residual fue de 35 ± 19 %. La reestenosis angiográfica binaria estuvo presente en 6 arterias (27,2 %), incluyendo a un paciente que desarrolló reestenosis después de 6 meses y excluyendo un paciente que tuvo reestenosis en el seguimiento a los 6 meses con regresión espontánea a los 2 años.

Hubo pequeños cambios en el seguimiento angiográfico a los 3 años. Todas las arterias continuaban permeables y no hubo pérdida adicional tardía. No se observó ningún efecto adverso en los segmentos adyacentes y hubo un pequeño crecimiento de los segmentos aneurismáticos.

El promedio de la pérdida tardía desde el momento de la angioplastia y hasta los 6 meses fue de $0,20 \pm 0,59$ mm, y $0,13 \pm 0,84$ mm entre los 6 meses y los 2 años; el índice de pérdida tardía fue 0,26 y 0,33 a los 2 y 3 años respectivamente en todos los pacientes y 0,0 cuando fueron excluidos los tres pacientes que en el seguimiento presentaron oclusión total.

En el grupo de 4 pacientes con reestenosis con arterias abiertas a los 6 meses, dos fueron sometidos a angioplastia exitosa con balón y a los 2 y 3 años del seguimiento no mostraron nuevas reestenosis. Un paciente mostró regresión espontánea y uno rechazó el tratamiento y tuvo una oclusión total en el seguimiento a los 2 años. El paciente sufrió infarto miocárdico septal y desarrolló angina posinfarto, realizándosele una angioplastia un año después de la radioterapia intracoronaria y no se observó nueva reestenosis a los 2 y 3 años del seguimiento.

Cuatro pacientes desarrollaron ectasia en el vaso en el sitio del tratamiento, dos pseudoaneurismas tempranos (inmediatamente y después de 30 días) después de una angioplastia y radioterapia intracoronaria, que podrían estar relacionadas con disección profunda durante la angioplastia. Dos aneurismas tardíos fueron observados a los 6 meses. Los dos pseudoaneurismas mostraron pequeño incremento a los 2 y 3 años del seguimiento. Ninguno de los pacientes o personal médico desarrolló complicaciones o enfermedades que pudieran estar relacionados con los efectos de procedimientos de radiación.

DISCUSIÓN

Este trabajo describe el primer estudio en humanos de radioterapia intracoronaria y está entre los primeros en informar seguimiento clínico y angiográfico mayor a 6 meses de duración. El estudio demostró que la irradiación intracoronaria después de la angioplastia convencional con balón, utilizando un sistema basado en catéteres es factible y puede ser realizada con una incidencia baja de eventos adversos al procedimiento o intrahospitalarios.

La proporción de pacientes sin infarto miocárdico, cirugía de revascularización miocárdica o revascularización de la lesión tratada al año fue de 80,9 %, similar al valor de 80,5 % en el grupo de *stent* a los 6 meses en el estudio STRESS (11) y mayor que la informada en muchos otros estudios de angioplastia con balón (43,44). Además, aunque nuestros pacientes tuvieron un promedio de pérdida temprana de 0,45 mm a las 24 horas, la tasa de reestenosis fue de 27% a los 6 meses. En pacientes con pérdida temprana a las 24 horas de más de 0,3 mm en DLM y/o 10% más de incremento en la estenosis por diámetro, Rodríguez y col. (45) obtuvieron una incidencia similar de reestenosis de 21% en el grupo de *stent*, pero en el grupo sin *stent* encontraron una tasa de reestenosis de 75,7 % a los tres meses de seguimiento. La pérdida temprana muy alta que se observó en este estudio podría ser consecuencia de un efecto directo de la radiación en los tejidos, produciendo edema celular, además de espasmo, retroceso elástico, disección y trombosis (46).

Aunque este estudio no fue diseñado para evaluar reestenosis, este hallazgo sugiere un efecto beneficioso de la radioterapia intracoronaria en reducir la frecuencia de reestenosis. Estudios aleatorios más grandes han confirmado este hallazgo (49,50).

Ninguno de los diferentes estudios de dispositivos de revascularización ha informado una pérdida tardía negativa (ganancia tardía) después de 24 horas a 6-8 meses y eso se mantiene en los dos y tres años de seguimiento. Cuarenticinco por ciento de los pacientes en este trabajo (10 lesiones) tuvieron un aumento en el diámetro luminal durante el período de seguimiento; la ganancia tardía promedio fue de $0,24 \pm 0,67$ mm. La radiación como terapia conjunta con el *stent* coronario ha sido sugerida como una combinación ideal debido a que la radiación ha mostrado ser muy efectiva en suprimir la proliferación de neointima que se observa con la colocación de *stent*, a la vez que el *stent* previene la contracción

del vaso (remodelado desfavorable) (34,49). Sin embargo, los resultados mostraron una pérdida tardía negativa en 10 arterias con radiación (sin *stent*) en 10 arterias, y un índice de pérdida tardía de 0,19. Esto sugiere que la radioterapia intracoronaria podría promover un remodelado favorable después de PTCA. Esto podría constituir una estrategia alternativa a la colocación rutinaria de *stent* después de una adecuada angioplastia con balón para la prevención de la constricción tardía (Figura 5).

Otra observación importante se relaciona con la evolución del grupo de pacientes que no mostró reestenosis a los seis meses, lo cual se mantuvo a los dos y tres años de seguimiento. Adicionalmente, uno de los pacientes que mostró reestenosis a los seis meses, se hizo asintomático posteriormente, y no mostró reestenosis a los dos y tres años. También observamos un resultado favorable en los tres pacientes que tuvieron reestenosis con una nueva angioplastia simple con balón, que podría estar relacionada con la dosis de radiación administrada previamente.

La falta de consistencia del efecto después de angioplastia transluminal percutánea, así como otras complicaciones observadas en el estudio, pudieran estar relacionadas con la heterogeneidad de las dosis debido al uso de un sistema no centrado. Seis de las diez arterias que fueron tratadas con las dosis mayores de 25 Gy desarrollaron complicaciones angiográficas (oclusión total en dos y pseudoaneurismas y dilatación arterial en cuatro vasos). Es posible que algunas áreas del vaso estuviesen expuestas a dos o tres veces la dosis prevista debido al catéter no centrado. Aunque las irregularidades y pseudoaneurismas se observaron inmediatamente después del procedimiento en dos de estos pacientes, es posible que la irradiación a estas altas dosis interfiera con el proceso de cicatrización, y esto podría sugerir un límite superior de integridad de la pared y tolerancia a dosis que podrían ser tóxicas para esta terapia después de angioplastia con balón; en contraste, es posible que la pared contralateral de arterias grandes recibiera dosis menores a las requeridas para el tratamiento, lo que podría explicar la pérdida de consistencia en la efectividad del tratamiento en la cohorte.

Estudios recientes han reportado un 6% de incidencia de trombosis tardía (51,52) después de radioterapia intracoronaria después de PTCA. En nuestro grupo de pacientes, observamos 2 arterias ocluidas en el sitio de tratamiento después de 30

días.

El sistema de carga manual utilizado en este estudio es limitado por la protección del Ir192 con delantales plomados comunes, por lo que el personal médico estuvo expuesto a radiación adicional, especialmente cuando se usa actividad alta. En futuros estudios se puede minimizar este problema utilizando un dispositivo de carga remota para colocar la fuente y barreras protectoras de radiación para bloquear la exposición al personal.

La importancia de este estudio preliminar recae en la demostración de la factibilidad del uso de la radioterapia intracoronaria para la prevención de reestenosis, sin complicaciones agudas inesperadas. En segundo lugar, este es el primer método para prevenir reestenosis que ha mostrado una pérdida tardía negativa que se mantiene en el seguimiento angiográfico a largo plazo de dos y tres años.

REFERENCIAS

1. Holmes DR Jr, Vliestra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53(suppl):77C-81C.
2. Faxon DP, Samborn TA, Haudenschild CC. Mechanism of angioplasty and its relation to restenosis. *Am J Cardiol* 1987;60:5B-9B.
3. Liu MW, Roubin GS, King SB III. Restenosis after coronary angioplasty: Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989;79:1374-1387.
4. Austin GE, Ratliff MB, Hollman J, Tabei S, Phillips DF. Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:369-375.
5. Lafont A, Guzman LA, Whitlow PL, Goormastic M, Cornhill JF, Chisolm GM. Restenosis after experimental angioplasty: Intimal, medial and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res* 1995;76:996-1002.
6. Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:267-274.
7. Glasgow S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human

- atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375.
8. Scott NA, Cipolla GD, Ross CE, Dunn B, Martin FH, Simonet L, et al. Identification of a potential role for adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;93:2178-2187.
 9. Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: An alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1284-1293.
 10. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Ritsch W, Heyndrickx G, et al, for the BENSTENT Study Group. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patient with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
 11. Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al, for the STRESS Trial Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
 12. Faxon DP. Mechanisms of angioplasty and pathophysiology of restenosis. *Practical Angioplasty*. New York: Raven Press;1994.p.5-12.
 13. Kaplan HS. Biochemical basis of reproductive death in irradiated cells. *Am J Roentgenol* 1963;90:907-916.
 14. Kovalic JJ, Perez CA. Radiation therapy following keloidectomy: A 20-years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:77-80.
 15. Levy DS, Salter MM, Roth RE. Postoperative irradiation in the prevention of keloids. *Am J Roentgenol* 1976; 127:509-510.
 16. Enhamre A, Hammar H. Treatment of keloids with excision and postoperative x-ray irradiation. *Dermatologica* 1983;167:90-93.
 17. Borok TL, Bray M, Sinclair I. Role of ionizing radiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988; 14:865-870.
 18. Wilder RB, Buatti JM, Kittelson JM, Shimm DS, Harari PM, Rogoff EE, et al. Pterygium treated with excision and postoperative beta irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:533-537.
 19. Ayers DC, Evarts CM, Parkinson JR. The prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by low-dose radiation therapy after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:1423-1430.
 20. Fajardo LF, Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Pathol Ann* 1988;23:297-330.
 21. Hilaris BS, Martin N. Interstitial brachytherapy in cancer of the lung: 20 years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1951-1956.
 22. Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, Mauch P. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1992;69:1241-1247.
 23. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993;270:1949-1955.
 24. Guillete EL, Powers BE, McChesney SL, Park RD, Withrow SJ. Response of aorta and branch arteries to experimental intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1247-1255.
 25. Gellman J, Healey G, Qingsheng Y. The effect of very low dose irradiation on restenosis following balloon angioplasty. A study in the atherosclerotic rabbit. *Circulation* 1991;118:331A.
 26. Schwartz RS, Koval TM, Edwards WD, Camrud AR, Bailey KR, Browne K, et al. Effects of external beam irradiation on neointimal hyperplasia after experimental coronary artery injury. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1106-1113.
 27. Shefer A, Eigler NL, Cook SL, Segalowitz J, Goldenberg T, Laudenslager JB, et al. Current status of excimer laser coronary angioplasty. *J Invasive Cardiol*. 1990;2:255-264.
 28. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1491-1498.
 29. Mazur W, Ali MN, Khan MM, Dabaghi SF, DeFelice CA, Paradis P Jr, et al. High dose rate intracoronary radiation suppresses neointimal proliferation in the stented and ballooned model of porcine restenosis. High dose rate intracoronary radiation for inhibition of neointimal formation in the stented and balloon-injured porcine models of restenosis: Angiographic, morphometric, and histopathologic analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:777-788.
 30. Verin V, Popowski Y, Urban P, Belenger J, Redard M, Costa M, et al. Intraarterial beta irradiation prevents neointimal hyperplasia in a hypercholesterolemic rabbit restenosis model. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:2A-3A(abstract).
 31. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, King SB 3rd. Endovascular low dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine: A possible role for radiation therapy in restenosis prevention. *Circulation* 1995; 91:1533-1539.
 32. Waksman R, Robinson K, Crocker IR, Wang C, Gravanis MB, Cipolla GD, et al. Intracoronary low-dose B-irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model.

- Circulation 1995; 92:3025-3031.
33. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: Persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1451-1456.
 34. Waksman R, Robinson K, Crocker IR, Gravanis MB, Palmer SJ, Wang C, et al. Intracoronary radiation before stent implantation inhibits neointima formation in stented porcine coronary arteries. *Circulation* 1995; 92:1383-1386.
 35. Liermann DD, Boettcher HD, Kollath J, Schopohl B, Strassmann G, Strecker EP, et al. Prophylactic endovascular radiotherapy to prevent intimal hyperplasia after stent implantation in femoro-popliteal arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994;17: 12-16.
 36. Böttcher HD, Schopohl B, Liermann D, Kollath J, Adamientz IA. Endovascular irradiation-a new method to avoid recurrent stenosis after stent implantation in peripheral arteries: Technique and preliminar results. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994;29:183-186.
 37. Brach B, Buhler C, Hayman M, Joyner LR, Liprie SF. Percutaneous computed tomography-guided fine needle brachytherapy of pulmonary malignancies. *Chest* 1994;106:268-274.
 38. Condado JA, Gurdiel O, Espinoza R, Harrinson M, Joyner LR, Liprie SF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and intracoronary radiation therapy (ICRT): A possible new modality for the treatment of coronary restenosis: A preliminary report of the first 10 patients treated with intracoronary radiation therapy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 288A (abstract).
 39. Condado JA, Gurdiel O, Espinoza R, Burger B, Villoria G, Acquatella H. Long term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1996;94:8, I-209:1218 (abstract).
 40. Condado JA, Waksman R, Gurdiel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-732.
 41. Condado JA, Saucedo J, Calderas C, Fadoul M, Gurdiel O, Popma JJ. Two years angiographic evaluation after intracoronary 192 Iridium in humans [abstract]. *Circulation* 1997;96:I-20.
 42. Condado JA, Lansky AJ, Saucedo JF, Popma JJ, Calderas C, Fadoul M, et al. Three years clinical and angiographic follow-up after intracoronary 192 iridium radiation therapy [abstract]. *Circulation* 1998;98:I-651.
 43. Klein JL, Boccuzzi SJ, Treasure CB, Manoukian SV, Vogel RA, Beauman GJ, et al, for the Lovastatin Restenosis Trial Group. Computerized quantitative coronary arteriography: performance standards and edge detection. *Am J Cardiol* 1996;77:815-822.
 44. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, Kind SB 3rd, Ivanhoe R, et al, and the Lovastatin Restenosis Trial Group. Lack of effect of Lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 331:1331-1337.
 45. Rodriguez A, Santaera O, Larribau M, Fernández M, Sarmiento R, Perez Baliño JB, et al. Coronary stenting decrease restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995; 91:1397-1402.
 46. Weidermann JG, Leavy JA, Amols H, Schwartz A, Homma S, Marboe C, et al. Effects of high dose intracoronary irradiation on vasomotor function and smooth muscle histopathology. *Am J Physiol* 1994; 267:H125-H132.
 47. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, et al, on behalf of the CAVEAT Study Group. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993;329:221-227.
 48. Fischell TA, Kharma BK, Fischell DR, Loges PG, Coffey CW 2nd, Duggan DM, et al. Low dose B-particle emission from stent wire results in complete, localized inhibition of smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 1994;90:2956-2963.
 49. Teirstein P, Masullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-1703.
 50. King SB III, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, et al. Endovascular B-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty. Results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). *Circulation* 1998;97:2025-2030.