

Comportamiento mecánico ante la sobreexpansión de *stents* de cromo cobalto comparados con *stents* de acero inoxidable, implantados en la aorta abdominal de conejos hipercolesterolémicos

Mechanical Behavior to Overexpansion of Cobalt Chromium Compared with Stainless Steel Stents in the Abdominal Aorta of Hypercholesterolemic Rabbits

ALEJANDRO D. FERNÁNDEZ¹, ESTEBAN MELE¹, SANDRA RENOU², DANIEL OLMEDO², DANIEL BERROCAL¹, RICARDO GELPI²

RESUMEN

Objetivos: Investigar cuál es el comportamiento de los *stents* de aleación de cromo cobalto ante la sobreexpansión comparados con los *stents* de acero inoxidable.

Material y Métodos: Se utilizaron 20 conejos neozelandeses que fueron alimentados con colesterol agregado en la dieta al 1%, y divididos en dos grupos. El grupo 1 (n = 10) recibió *stents* de cromo cobalto de 3 mm sobreexpandidos a 20 atmósferas, y el grupo 2 (n = 10), *stents* de 3,5 mm implantados a 10 atmósferas. Estos fueron comparados con una serie previa de 20 animales con *stents* de acero inoxidable, divididos en los mismos dos grupos. Un tercer grupo con dieta convencional fue utilizado como control. Se realizó ultrasonido intravascular (IVUS) para determinar el grado de retracción elástica y se analizó también el grado de simetría por medio de los “ángulos interstrut”.

Resultados: El grupo 1 de *stents* de cromo cobalto presentó un retroceso elástico de $0,11 \pm 0,13$ mm (3,21% de retracción) y el grupo 2, de $0,3 \pm 0,12$ mm, (8,26% de retracción) (p = 0,002). El grupo 1 de *stents*, de acero inoxidable presentó un retroceso elástico de $0,28 \pm 0,18$ mm, (8,21% de retracción) y el grupo 2, de $0,10 \pm 0,11$ mm, (2,79% de retracción) (p < 0,001).

Conclusiones: En los *stents* de cromo cobalto el retroceso elástico es menor cuando se los sobreexpande, mientras que en los *stents* de acero inoxidable el retroceso elástico es mayor cuando se los sobreexpande. No se observaron diferencias en términos de simetría entre los diferentes grupos.

Palabras claves: Stents - Stents Metálicos Autoexpandibles - Aorta Abdominal/cirugía - Hipercolesterolemia - Ultrasonografía Intervencional/métodos

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to analyze the behavior to overexpansion of cobalt chromium stents compared with stainless steel stents.

Methods: Twenty New Zealand rabbits were used, fed with a diet supplemented with 1% cholesterol. Animals were divided into two groups. Group 1 (n=10) received 3.0 mm cobalt chromium stents deployed at 20 atmospheres and group 2 (n=10) 3.5 mm stents deployed at 10 atmospheres. These stents were compared with a previous series of 20 animals with stainless steel stents, divided into the same two groups. A third group with conventional diet was used as control. Intravascular ultrasound (IVUS) was performed to assess the degree of elastic recoil and also the degree of symmetry using “intertrust angles”.

Results: In group 1 of cobalt chromium stents, mean elastic recoil was 0.11 ± 0.13 mm, (3.21% recoil) and in group 2 this was 0.3 ± 0.12 mm, (8.26% recoil) (p=0.002). In group 1 mean elastic recoil was 0.28 ± 0.18 mm (8.21% recoil) and in group 2 this was 0.10 ± 0.11 mm (2.79% recoil) (p < 0.001).

Conclusions: In cobalt chromium stents, elastic recoil was lower in overexpanded stents, whereas in stainless steel stents, elastic recoil in higher in overexpanded stents. No differences in symmetry were observed between the different groups.

Key words: Stents - Self Expandable Metallic Stents - Aorta, Abdominal/surgery - Hypercholesterolemia - Ultrasonography, Interventional/methods

REV ARGENT CARDIOL 2018;86:167-171. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i3.11332>

Recibido: 26/02/2018 - Aceptado: 30/04/2018

Dirección para separatas: Alejandro D. Fernández. Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Hospital Italiano de Buenos Aires, Pte. Perón 4190 (C1181ACH) CABA, Argentina - E-mail: alejandro.fernandez@hospitalitaliano.org.ar

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista.

² Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Cátedra de Patología. Instituto de Fisiopatología Cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

El implante de prótesis intravasculares metálicas (*stents*) expandibles mediante el uso de un balón, se introdujo en la práctica de tratamiento vascular por catéteres en el año 1985. El primer diseño fue desarrollado por el médico argentino Julio Palmaz para ser usado en el tratamiento de obstrucciones de las arterias ilíacas. (1) Poco después, el Dr. Richard Schatz introdujo algunas modificaciones que permitieron su uso en arterias coronarias. (2)

Los *stents* proveen un soporte mecánico que reducen en forma importante la retracción elástica y el remodelamiento del segmento arterial tratado. (3) La sobreexpansión de los *stents* es una práctica común durante el implante, ya sea porque no se alcanza el diámetro adecuado debido a un error en la elección de la prótesis o porque muchos fabricantes tienen un único diseño de prótesis y la montan en balones de diferente diámetro. Resulta interesante el hecho de que unos pocos estudios han evaluado y comparado en detalle el efecto de la sobreexpansión en relación con la retracción elástica de los *stents*. (4, 5)

Uno de estos estudios fue realizado en nuestra institución utilizando dos grupos de conejos hipercolesterolémicos, en los que se implantaron *stents* convencionales en la aorta abdominal, empleando dos técnicas de implante. A un grupo se le implantó *stents* a valor nominal, en tanto al otro grupo, *stents* de menor diámetro, que fueron sobreexpandidos. (6) En este estudio demostramos que los *stents* de acero inoxidable sobreexpandidos experimentaban una mayor retracción elástica.

Sin embargo, no se ha demostrado hasta el momento si el comportamiento mecánico de los nuevos *stents* de aleación de cromo cobalto con liberación de medicamentos, tienen el mismo comportamiento ante la sobreexpansión. El objetivo de este trabajo es comparar el comportamiento mecánico de una serie de nuevos *stents* de aleación de cromo cobalto, implantados en la aorta abdominal de conejos hipercolesterolémicos, utilizando dos técnicas diferentes de implante, con el que presentaran los *stents* de acero inoxidable de la serie correspondiente a nuestro trabajo "Reestenosis y expansión asimétrica de *stents* en la aorta de conejos hipercolesterolémicos", (6) que fueron implantados utilizando las mismas técnicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron 40 conejos de raza neozelandesa con pesos que oscilaron entre 3 y 4 kilogramos y que fueron alimentados con una dieta enriquecida con 1% de colesterol durante 4 semanas. Al cabo de este período, se realizaron los procedimientos experimentales para la colocación de los *stents*. A partir de ese momento se controló la evolución de los animales durante otras 8 semanas durante las cuales se mantuvo la dieta hipercolesterolémica.

El objetivo de esta alimentación fue obtener disfunción endotelial y lesiones ateroscleróticas incipientes como se

demonstró en estudios anteriores de nuestro grupo. De esta forma, nos acercamos lo más posible a lo que ocurre en el humano que padece enfermedad vascular. La colocación de los *stents* mencionada se llevó a cabo en la sala de Hemodinamia Experimental, del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental (ICBME), que funciona en el Centro Agustín Rocca de San Justo y que pertenece al Hospital Italiano de Buenos Aires.

Consideraciones éticas

Este estudio se realizó siguiendo las guías para el cuidado y el uso de animales de laboratorio, publicadas por el *US National Institutes of Health* (NIH Publication # 85-23, revised 1996). (7) Se tomaron los mismos recaudos de asepsia que se utilizan para realizar implantes de *stents* en humanos, a los fines de evitar riesgos de infección que pudieran poner en peligro la vida de los animales o alterar los hallazgos. Los conejos fueron anestesiados con una inyección intramuscular de 35 mg/kg de ketamina, junto con 5 mg/kg de xilazina.

Se les colocó una vía venosa a la altura de la vena marginal de la oreja, y a través de esta se extrajo una muestra de sangre para la determinación del valor de colesterol. Luego se infundió una solución de dextrosa al 5% (3 ml/min) para mantener permeable la vía. Posteriormente, se colocó una máscara laríngea y con el conejo intubado se realizó el mantenimiento de la anestesia con isoflurano entre 1 a 2%. La analgesia se suplementó con una infusión continua endovenosa, de fentanilo a dosis de 5 mcg/kg/ hora.

Se registró un electrocardiograma en derivación DII mediante un cardioscopio a partir del cual se determinó la frecuencia cardíaca (FC) y también la aparición de eventuales trastornos del ritmo cardíaco. La frecuencia respiratoria (FR) se determinó visualmente contando las excursiones torácicas. También se realizó monitoreo de la oximetría de pulso mediante la colocación de un sensor sobre la lengua.

Se rasuraron las ingles y se desinfectaron con yodopovidona antes de colocar los campos estériles. Cuando se estabilizó la anestesia, se expuso la arteria femoral por disección por planos. Luego de separar la arteria mediante dos lazadas de lino, y se insertó una cánula de teflón de 1,3 mm de diámetro intraarterial (Abbocath 22™).

Previamente se administraron 50UI/kg de heparina intravenosa. Se realizó un control angiográfico mediante la cánula antes del implante del *stent*, inyectando 5 ml de contraste yodado de baja osmolaridad (Figura 1A). Luego de visualizar la anatomía se seleccionó un segmento de aorta abdominal de alrededor de 3 mm de diámetro, por debajo del nacimiento de las arterias renales. Se colocó una cuerda guía de 0,014" sobre la cual se deslizó el sistema balón/*stent* (Figura 1B). Se realizó el implante de 20 *stents* de acero

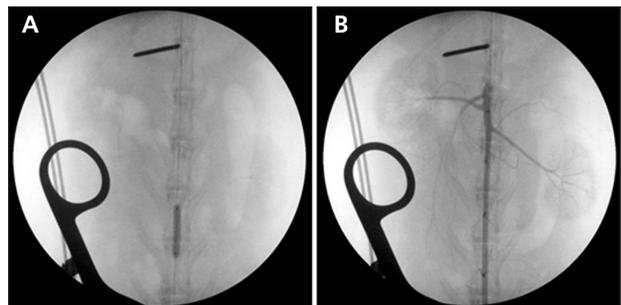


Fig. 1 A. Imagen angiográfica del balón en el momento del implante. **B.** Imagen angiográfica del aortograma abdominal.

inoxidable (Multilink Penta-Abbot Vascular™) y 20 *stents* de cromo cobalto liberadores de Everolimus (XIENCE V-Abbot Vascular™) en la aorta abdominal de 40 conejos.

Los animales con *stents* fueron divididos en cuatro grupos experimentales; dos grupos correspondían a los *stents* de acero inoxidable y dos grupos, a los *stents* de cromo cobalto. El grupo 1 de acero inoxidable (sobrexandidos) ($n = 10$) recibió *stents* de 3 mm × 18 mm implantados a 20 atmósferas para alcanzar un diámetro nominal de 3,42 mm. El grupo 2 de acero inoxidable (No sobrexandidos) ($n = 10$) recibió *stents* de 3,5 mm × 18 mm implantados a 10 atmósferas para alcanzar un diámetro nominal de 3,63 mm. (Los dos grupos corresponden al trabajo “Reestenosis y expansión asimétrica de *stents* en la aorta de conejos hipercolesterolémicos”. (6)

El grupo 1 de cromo cobalto (sobrexandidos) ($n = 10$) recibió *stents* de 3,0 mm × 18 mm implantados a 20 atmósferas para alcanzar un diámetro nominal de 3,42 mm, y el grupo 2 de cromo cobalto (no sobrexandidos) ($n = 10$) recibió *stents* de 3,5 mm × 18 mm implantados a 10 atmósferas para alcanzar un diámetro nominal de 3,63 mm.

Un quinto grupo sin implante de *stents* fue utilizado como control. En todos los casos, luego del implante se realizó ultrasonido endovascular con un equipo Galaxy II de Boston Scientific™ para determinar el diámetro y el área del *stent* y calcular su retroceso elástico basado en la relación entre el diámetro nominal alcanzado y el diámetro del *stent* medido por ultrasonido luego del implante. (Figura 2A).

También se midieron los ángulos interstrut en cortes cada 1 mm a fin de determinar en cada corte si el *stent* tenía configuración simétrica o asimétrica. (8) (Figura 2B) Para la definición de simetría se utilizó el mismo criterio que en nuestro trabajo previo, definiendo como “asimétrico” a los cortes donde se encontraban dos o más ángulos interstrut mayores de 40° C. (9)

Luego de concluido el procedimiento, se ligó la arteria femoral, y la herida se limpió con yodopovidona. La sutura se realizó con puntadas de lino separadas. La dieta se mantuvo a lo largo del período de seguimiento luego del implante de *stents*. Cada animal recibió una dosis de 5 mg/kg/día de aspirina durante 8 semanas hasta concluir el seguimiento.

Análisis estadístico

Para las variables de tipo continuo se determinó el tipo de distribución; en las que mostraron distribución normal se utilizaron la media y desvío estándar, y se sometieron a análisis de varianza (ANOVA) y prueba de Bonferroni. Las variables con distribución no gaussiana se analizaron mediante pruebas no

paramétricas (Kruskal-Wallis). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El valor promedio de colesterol en sangre del grupo 1 fue $119,6 \pm 18,2$ mg, mientras que para el grupo 2 el valor promedio de colesterol en sangre fue $122,4 \pm 22,7$ mg. El valor en los animales controles fue de $61,6 \pm 10,8$ mg (Figura 3).

Para el grupo 1 de *stents* de acero inoxidable, el valor promedio de diámetro medido por ultrasonido de los *stents* fue $3,41 \pm 0,01$ mm, y el valor promedio de retroceso elástico de los *stents* fue $0,28 \pm 0,18$ mm, que correspondía a 8,21% de retroceso elástico.

Para el grupo 2 de *stents* de acero inoxidable el valor promedio de diámetro medido por ultrasonido de los *stents* fue $3,58 \pm 0,01$ mm, y el valor promedio de retroceso elástico de los *stents* fue $0,10 \pm 0,11$ mm, que correspondía a 2,79% de retroceso elástico.

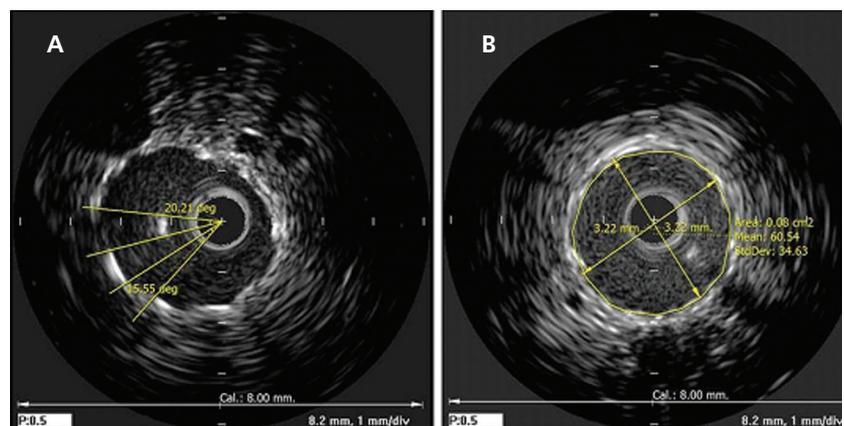
Para el grupo 1 de *stents* de cromo cobalto, el valor promedio de diámetro medido por ultrasonido de los *stents* fue $3,31 \pm 0,13$ mm, y el valor promedio de retroceso elástico de los *stents* fue $0,11 \pm 0,13$ mm, que correspondía a 3,21% de retroceso elástico.

Para el grupo 2, de *stents* de cromo cobalto el valor promedio de diámetro medido por ultrasonido de los *stents* fue $3,33 \pm 0,12$ mm, y el valor promedio de retroceso elástico de los *stents* fue $0,3 \pm 0,12$ mm, que correspondía a 8,26% de retroceso elástico. (Figuras 4 y 5)

En resumen, el grupo de *stents* de cromo cobalto sobrexandidos presentó un retroceso elástico menor que el grupo de *stents* no sobrexandidos ($0,11 \pm 0,13$ mm vs. $0,3 \pm 0,12$ mm) $p = 0,002$, en contraposición con los *stents* de acero inoxidable donde el retroceso elástico de los *stents* sobrexandidos fue mayor que en los no sobrexandidos ($0,28 \pm 0,18$ mm vs. $0,10 \pm 0,11$ mm) $p < 0,001$.

En términos de simetría, no se observaron diferencias entre los grupos, ya que en los *stents* de cromo cobalto el 70,14% de los cortes del grupo 1 y el 78% de

Fig. 2 A. Imagen de ultrasonido endovascular de un segmento de aorta abdominal con *stent* implantado y las mediciones de ángulos interstruts. **B.** Imagen de ultrasonido endovascular de un segmento de aorta abdominal con *stent* implantado y las mediciones de diámetro y área.



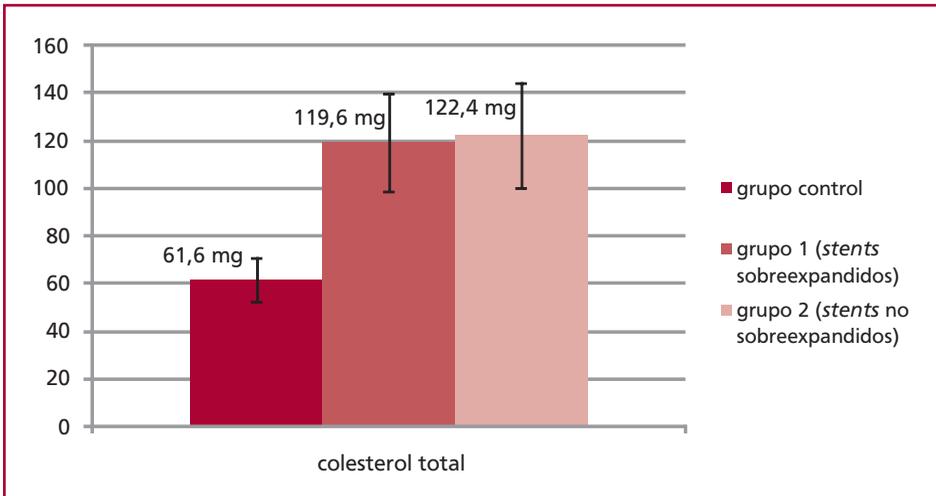


Fig. 3. Valores promedio de colesterol del grupo control, y los dos grupos de conejos alimentados con colesterol en la dieta

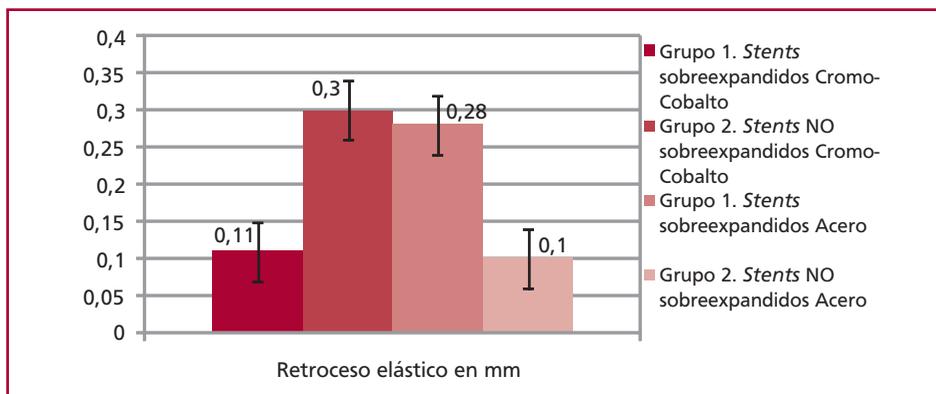


Fig. 4. Retroceso elástico en mm de los dos grupos en stents de acero inoxidable y en stents de cromo cobalto

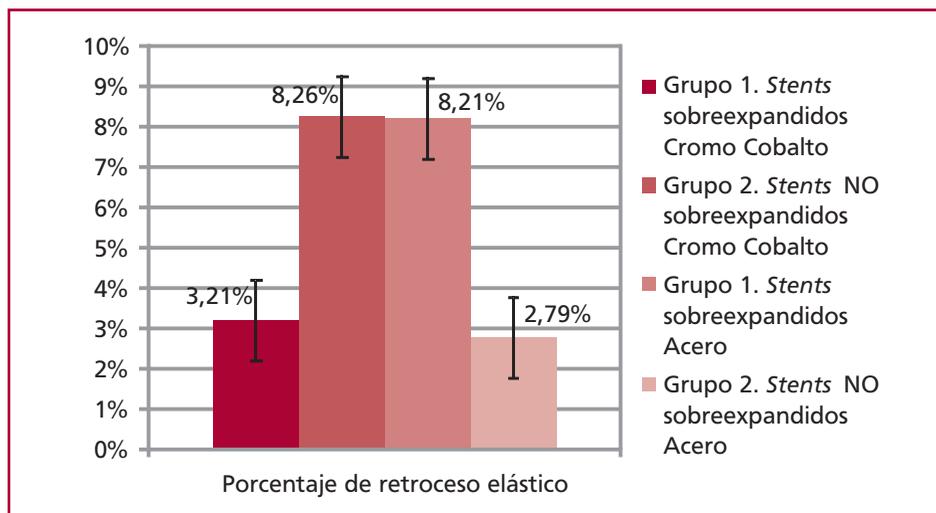


Fig. 5. Porcentaje de retroceso elástico de los dos grupos en stents de acero inoxidable y en stents de cromo cobalto.

los cortes del grupo 2, fueron simétricos (p = NS), y en los stents de acero inoxidable el 87,6% de los cortes del grupo 1 y el 88,1% de los cortes del grupo 2 fueron simétricos (p = NS).

DISCUSIÓN

A pesar de los avances en la cardiología intervencionista, la reestenosis de los stents metálicos y la trombosis

tardía de los *stents* farmacológicos son los limitantes más importantes de la angioplastia de hoy en día. Si bien se han identificado múltiples predictores para estos fenómenos, la expansión deficiente de los *stents*, es un denominador común. Por esta razón, la sobrexposición de *stents* se ha transformado en una práctica habitual en la cardiología intervencionista, ya sea por la necesidad de adaptar la forma cilíndrica de los *stents* a la forma cónica de las arterias, en particular cuando se tratan segmentos largos o bifurcaciones, o por limitaciones en la disponibilidad de ciertos diámetros de *stents*, principalmente cuando se tratan vasos de gran calibre o puentes venosos.

Las plataformas de cromo cobalto se caracterizan por tener un espesor menor de los struts, lo cual les otorga mayor flexibilidad, sin comprometer con esto la fuerza radial del *stent*.

Estudios previos han demostrado que las plataformas de cromo cobalto tienen un comportamiento mecánico similar a las de acero inoxidable, cuando se los implanta a diámetro nominal; sin embargo, ningún estudio había evaluado el comportamiento de estas plataformas ante la sobrexposición. (10-12)

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la enfermedad aterosclerótica que se genera en los conejos hipercolesterolémicos, se limita solo a la aparición de estrías grasas; esto genera una resistencia mínima a la expansión de los *stents*, y dista mucho de la realidad de la enfermedad coronaria, donde son muy comunes las placas fibrosas o fibrocálcicas que ofrecen una gran resistencia a la expansión; en consecuencia, la retracción de los *stents* podría ser aún mayor en la práctica clínica.

A partir de los resultados de este estudio, donde hemos observado que los *stents* de cromo cobalto presentan un grado significativamente menor de retracción elástica ante la sobrexposición; podríamos decir que ante la necesidad de tener que sobrexponer un *stent*, sería preferible elegir una prótesis de cromo cobalto. Aunque si se tiene en cuenta que las propiedades mecánicas de un *stent* no solo están determinadas por el material que lo compone, sino también por su diseño, sería necesario realizar estudios futuros con *stent* de diferentes diseños, para así poder determinar si este comportamiento ante la sobrexposición se mantiene.

AGRADECIMIENTOS

Especial agradecimiento a la Sra. Sandra Olsiewicz Bosch por su apoyo incondicional en la confección de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palmaz JC, Sibbit RR, Reuter SR, Tio FO. Expandable intraluminal graft: A preliminary study. *Radiology* 1985;156:73-7, <http://doi.org/cqk8>
2. Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, García F, García O. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 1987;76:450-7, <http://doi.org/ffjs65>
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95, <http://doi.org/c39m9m>
4. Carrozza JP Jr, Hosley SE, Cohen DJ, Baim DS. In vivo assessment of stent expansion and recoil in normal porcine coronary arteries: differential outcome by stent design. *Circulation* 1999;100:756-60, <http://doi.org/c39m9m>
5. Hong MK, Park SW, Lee CW, Ko JY, Kang DH, Song JK, et al. Intravascular ultrasound comparison of chronic recoil among different stent designs. *Am J Cardiol* 1999;84:1247-50, A8.
6. Fernández AD, Berrocal D, González G, Pérez S, Morales C, y cols. Reestenosis y expansión asimétrica de stents en la aorta de conejos hipercolesterolémicos. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:174-9.
7. Guide for the Care and use of Laboratory animal. (7th edition). National Research Council, Institute of Laboratory animal. Resources, Washington DC. National Academy Press; 1996.
8. Schulz C, Herrmann RA, Beilharz C, Pasquantonio J, Alt E. Coronary stent symmetry and vascular injury determine experimental restenosis. *Heart* 2000;83:462-7, <http://doi.org/fn5p8n>
9. Berrocal DH, González GE, Fernández AD, Pérez S, Wilensky L, Morales C, et al. Effects of overexpansion on stents' recoil, symmetry/asymmetry, and neointimal hyperplasia in aortas of hypercholesterolemic rabbits. *Cardiovasc Pathol* 2008;17:289-96, <http://doi.org/dm77h3>
10. He Y, Maehara A, Mintz GS, Bharaj H, Castellanos C, Kesnakurthy S, et al. Intravascular Ultrasound Assessment of Cobalt Chromium Versus Stainless Steel Drug-Eluting Stent Expansion. *Am J Cardiol* 2010;105:1272-5, <http://doi.org/dwx2sg>
11. Kitahara H, Waseda K, Yamada R, Otagiri K, Tanaka S, Kobayashi Y, et al. Acute stent recoil and optimal balloon inflation strategy: an experimental study using real-time optical coherence tomography. *EuroIntervention* 2016;12:e190-e198 published online.
12. Von Degenfeld G, Heinrich D, Giehl W, Boekstegers P. Comparison of Pura-Vario and Palmaz-Schatz stents following implantation using normal and high pressure in pigs: immediate and late results assessed by 3-dimensional IVUS. *Z Kardiol* 1999;88:906-13, <http://doi.org/ct9f3v>