

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento de la reestenosis intra-stent. Situación actual y perspectivas futuras

Joan Antoni Gómez-Hospital, Ángel Cequier, Eduard Fernández-Nofrerías,
Josepa Mauri, Bruno García del Blanco, Emili Iráculis, Francesc Jara
y Enric Esplugas

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología.
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Universidad de Barcelona.

La reestenosis intra-stent es un problema creciente debido al importante incremento que se ha producido en la utilización del stent intracoronario como forma de revascularización percutánea. Su incidencia global se cifra alrededor del 28%, habiéndose documentado que el mecanismo principal de su aparición es por una proliferación neointimal. Los factores predictivos más frecuentemente asociados son la diabetes mellitus, una mayor longitud de la lesión tratada, un menor diámetro de referencia del vaso, la localización en la descendente anterior y un menor diámetro luminal al final del procedimiento. Debido a una diferente evolución después de su tratamiento, la reestenosis intra-stent se ha clasificado en focales o difusas en relación con la longitud de la reestenosis (focal < 10 mm y difusa \geq 10 mm).

Se han ensayado diferentes estrategias para su tratamiento, sin haber sido publicado en la actualidad ningún estudio aleatorizado que compare la eficacia de las distintas modalidades terapéuticas. En las reestenosis de tipo focal, la práctica de una angioplastia convencional con balón se asocia a un elevado éxito del procedimiento y a una buena evolución a largo plazo (necesidad de nueva revascularización entre el 11 y el 15%). Por el contrario, en las reestenosis difusas y a pesar de mantener un alto índice de éxito inicial, se ha documentado una elevada tasa de necesidad de nuevas revascularizaciones durante el seguimiento (de hasta un 43% de los casos). Otras estrategias terapéuticas como la aterectomía o el láser se han asociado a una incidencia significativa de IAM sin onda Q (alrededor del 9%) con una necesidad de nuevas revascularizaciones durante el seguimiento del 23-31%. La implantación de un stent adicional intra-stent se ha realizado con un índice bajo de complicaciones y a una incidencia de nuevas revascularizaciones durante el seguimiento del 27%. Los pacientes tratados con irradiación intracoronaria como técnica co-

adyuvante parecen presentar una evolución posterior más favorable que con las otras técnicas.

En conclusión, la reestenosis intra-stent es una nueva patología progresivamente más frecuente y que en un significativo número de pacientes tiene un tratamiento complejo y cuya eficacia no ha sido totalmente establecida. Deben realizarse estudios comparativos controlados entre las diferentes estrategias terapéuticas para poder determinar cuál es la mejor forma de tratamiento de esta nueva entidad.

Palabras clave: Stent. Reestenosis. Tratamiento. Angioplastia coronaria.

TREATMENT OF IN-STENT RESTENOSIS. ACTUAL STATUS AND FUTURE PERSPECTIVES

In-stent restenosis is an increasing problem due to the frequent use of coronary stent as a form of percutaneous revascularization. The global incidence is near to 28%, and it is well documented that a neointimal hyperplasia is its principal mechanism. The most commonly related factors for its appearance are diabetes mellitus, a longer length of the original lesion, a smaller diameter of the reference vessel, the left anterior descending artery location and a smaller luminal diameter at the end of the procedure. Due to a different long term evolution in-stent-restenosis has been classified as focal or diffuse, according to the length of the restenotic lesion (focal < 10 mm and diffuse \geq 10 mm).

Some strategies have been proven for its treatment, but no randomized-controlled trials have been published comparing these different treatments. In focal in-stent-restenosis the practice of a conventional balloon angioplasty is associated with high initial clinical success with a favourable long term evolution (target lesion revascularization between 11-15%). But on the contrary, in diffuse in-stent-restenosis, in spite of a high initial success rate, an elevated target lesion revascularization has been detected at the follow-up (up to 43%). Other proved such as atherectomy or excimer laser are associated with a significant procedural non-Q-wave infarction (near to 9%)

Trabajo subvencionado en parte por la beca post-residencia CSUB-98 (E.F.-N.) y la beca CIRIT 1999 Fi-00729 (E?I).

Correspondencia: Dr. A. Cequier.
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Servicio de Cardiología. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. L'Hospitalet del Llobregat. 08907 Barcelona.
Correo electrónico: acequier@csub.scs.es

and a long term target lesion revascularization during follow-up (23-31%). The implantation of an additional stent has been performed with low procedural complications and with a long term target lesion revascularization near to 27%. Patients treated with intracoronary radiation as a complementary technique seem to have a better long term evolution than those having had the other strategies alone.

In conclusion, in-stent-restenosis is a new and progressively more frequent problem, requiring complex treatment and of which as been established. Comparative controlled studies need to be performed in order to determine the best treatment for this new entity.

Key words: Coronary stent. In-stent restenosis. Treatment.

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 1.130-1.138)

INTRODUCCIÓN

El *stent* es un dispositivo utilizado en la revascularización percutánea de las estenosis coronarias. Desde su primera aplicación en humanos por Sigward et al¹, su utilización se reservó inicialmente para el tratamiento de las complicaciones de la angioplastia coronaria (ACTP) como la oclusión coronaria aguda o la amenaza de oclusión². En 1994, dos estudios aleatorizados, Benestent³ y Stress⁴, demostraron la eficacia del *stent* intracoronario frente a la ACTP en la reducción de la incidencia de reestenosis a largo plazo. Inicialmente la tasa de oclusión aguda o subaguda del

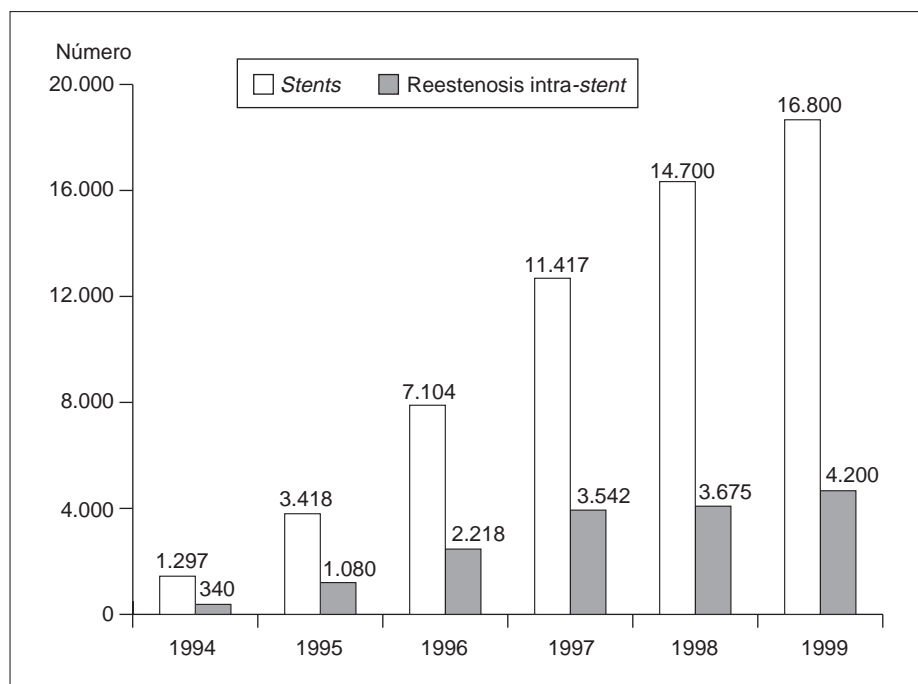
stent postimplantación se situó entre el 2 y el 10%², obligando a regímenes de anticoagulación muy agresivos que condicionaban una cifra de complicaciones hemorrágicas importantes (entre un 7 y un 13,5%)^{3,4}. Con la mejora producida en la técnica de implantación⁵ y en el régimen de antiagregación posterior^{6,7} ha disminuido drásticamente la incidencia del número de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas. Estos aspectos han favorecido un uso casi sistemático del *stent* en el tratamiento de las estenosis coronarias de forma percutánea.

A pesar de una importante reducción en la incidencia de reestenosis respecto a la ACTP, un significativo número de pacientes siguen presentando una nueva recurrencia de la estenosis en el interior del *stent* en los meses siguientes a su implantación. La reestenosis intra-*stent* tiene unas características diferentes a la reestenosis post-ACTP y frecuentemente un tratamiento complejo. Los datos del Registro de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología⁸ sugieren que la reestenosis intra-*stent* va a ser una nueva patología de presentación cada vez más común (fig. 1).

PREVALENCIA DE LA REESTENOSIS INTRA-STENT

La reestenosis intra-*stent* se define como la aparición de una nueva estenosis angiográfica superior al 50% en el interior del *stent*. Es difícil conocer la verdadera tasa de la reestenosis intra-*stent*, ya que es un proceso que parece estar condicionado por múltiples

Fig. 1. Datos del Registro de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1994-1997) indicando la evolución en la implantación de stents y en la aparición de reestenosis intra-stent. Los datos de 1998 y 1999 son deducidos analizando la evolución producida en los 4 años precedentes. El número de pacientes con reestenosis intra-stent ha sido calculado asumiendo una tasa de reestenosis angiográfica del 25%. Hay que considerar que, de estos pacientes, sólo en aproximadamente el 50% la reestenosis va a ser sintomática.



factores (características clínicas, forma de implantación, características anatómicas de la lesión tratada, tipo de *stent*, etc.). Analizando las series con mayor número de casos incluidos y con un seguimiento angiográfico sistemático, la incidencia global de la reestenosis intra-*stent* se puede cifrar alrededor de un 28%, oscilando según las series entre un 9,9 y un 32,8%⁹⁻¹⁴ (tabla 1). Esta gran variabilidad se ve influida principalmente por el tipo de lesiones abordadas. Así, si se analizan las series que han incluido arterias de calibre < 3 mm, este porcentaje de reestenosis se incrementa, encontrando valores entre un 32,6 y un 47%¹⁵⁻¹⁷. Si además se incluyen pacientes con lesiones de una longitud superior a los 15 mm, esta incidencia puede alcanzar valores de hasta el 58%¹⁸. En nuestro centro, en los primeros 311 pacientes consecutivos en los que se implantaron 340 *stents* intracoronarios se realizó una coronariografía de control a los 6 meses, documentando que la incidencia de reestenosis angiográfica fue del 20%.

Generalmente, se considera que de los pacientes incluidos en series con control angiográfico sistemático que presentan reestenosis angiográfica, aproximadamente en un 50% de ellos la reestenosis es sintomática, aunque no hay estudios que presenten estos datos en forma exacta. En nuestra serie, en un 55% de los pacientes que presentaban reestenosis angiográfica se había documentado una recurrencia de los síntomas.

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN

Debido a que la mayoría de los *stents* implantados no son radioopacos, los mecanismos exactos de producción de la reestenosis en su interior no se han podido determinar hasta el análisis con ecografía intracoronaria (Eco i.c.). Dichos estudios han documentado dos mecanismos principales por los que aparece la reestenosis intra-*stent*. El primer y más importante factor es la proliferación neointimal que se produce a través y dentro del *stent*, procedente de las capas externas del vaso¹⁸. El sustrato de esta respuesta proliferativa está constituido por células inflamatorias (linfocitos, polimorfonucleares y macrófagos), células musculares lisas, colágeno y proteínas, lo que sugiere que esta proliferación está mediada por mecanismos inflamatorios. Estudios en animales de experimentación han objetivado una correlación entre el grado de inflamación inicial y la magnitud de la proliferación neointimal posterior¹⁹. Se ha documentado también la existencia de un segundo factor, menos importante, consistente en un cierto grado de compresión del *stent* debido al remodelado negativo que a largo plazo se produce en la arteria¹⁸.

Asimismo, la Eco i.c. ha permitido documentar un tipo de recurrencia de la estenosis intra-*stent* que ha sido denominado como «seudorreestenosis»¹⁸. Este proceso consiste en el hallazgo de una estenosis angio-

TABLA 1
Prevalencia de la reestenosis intra-*stent* en diferentes estudios con seguimiento angiográfico sistemático

Serie	Año	Número de pacientes	Seguimiento angiográfico (%)	Reestenosis (%)
Kasaoka ¹⁰	1998	1.706	70	25
Bauters ¹¹	1998	463	81	26
Kastrati ¹²	1998	1.349	80	26
Reifart ¹³	1998	3.858	63	32
Hospital de Bellvitge ¹⁴	1998	311	73	20
Global	1999	7.687	69	28

gráficamente significativa, pero al realizar un estudio mediante Eco i.c., se detecta una mala aposición o expansión inicial del *stent*, sin presencia de proliferación intimal significativa. El grado de participación de esta patología en la tasa global de reestenosis intra-*stent* no es totalmente conocido.

CLASIFICACIÓN DE LA REESTENOSIS INTRA-*STENT*

Se ha observado una diferente respuesta al tratamiento con una evolución clínica y angiográfica distinta según el tipo de reestenosis intra-*stent*. La principal característica anatómica que parece determinar esta diferente evolución es la longitud de la reestenosis en el interior del *stent*. Por ello, se ha intentado realizar una clasificación de las reestenosis intra-*stent* según la longitud o proporción del *stent* que es abarcado por dicha lesión. Se han descrito diferentes clasificaciones, aunque la más utilizada es la que clasifica las reestenosis en *focales* o *difusas*. Se define como reestenosis focal cuando la longitud de la reestenosis es menor a 10 mm y reestenosis difusa cuando dicha longitud es igual o mayor a 10 mm¹⁸. A su vez, las reestenosis difusas se han subdividido en intra-*stent*, cuando afectan sólo al interior del *stent* y en intra-extra-*stent* cuando afectan también a la porción de arteria coronaria inmediatamente proximal o distal al *stent*. Existe otra clasificación menos empleada en la que las reestenosis se subdividen en focales o difusas según el porcentaje de *stent* englobado por la lesión²⁰; así, se clasifican en focales si afectan a menos del 50% de la longitud del *stent* y en difusas si afectan a un 50% o más de la longitud del *stent*.

FACTORES PREDICTIVOS DE LA APARICIÓN DE REESTENOSIS INTRA-*STENT*

Se han detectado una serie de factores relacionados con la aparición de la reestenosis intra-*stent* (tabla 2), tanto clínicos y angiográficos como de procedimiento. Dentro de los *factores clínicos*, el más consistente es la

TABLA 2
Factores predictivos de reestenosis angiográfica intra-stent documentados en diferentes estudios angiográficos o con ecografía intracoronaria

Serie	Pacientes/Lesiones	Seguimiento angiográfico (%)	Eco i.c.	Factores predictivos	Análisis multivariado OR (IC del 95%)
Kasaoka ¹⁰	1.706/2.343	70	Sí	Edad	1,17 (1,03-1,33)
				Diabetes	1,20 (1,01-1,43)
				CC previa	1,33 (1,11-1,6)
				Longitud <i>stent</i>	1,26 (1,17-1,35)
				Diámetro referencia	0,47 (0,34-0,65)
				DLM post- <i>stent</i>	0,55 (0,41-0,75)
Bauters ¹¹	463/500	81	No	Múltiples <i>stents</i>	2,29 (1,37-3,82)
				<i>Stent</i> tipo Palmaz-Schatz	0,5 (0,31-0,83)
				Longitud estenosis	1,06 (1,01-1,10)
				Diámetro referencia del vaso	0,56 (0,34-0,93)
Kastrati ¹²	1.349/1.753	80	No	Múltiples <i>stents</i>	1,81 (1,55-2,06)
				Diabetes	1,86 (1,56-2,16)
				DLM post- <i>stent</i> < 3 mm	1,81 (1,55-2,06)
				ACTP previa	—
				Oclusiones crónicas	—
				Implantación en DA	—
Hoffman ²¹	291/382	100	Sí	Localización ostial	4,01 (1,31-12,29)
				CSA pre- <i>stent</i> (Eco i.c.)	2,58 (1,06-6,28)
				DLM post- <i>stent</i> (Eco i.c.)	0,24 (0,08-0,74)
Kalon ²² (metaanálisis)	1.197/1.344	69	No	DLM post- <i>stent</i>	0,32 (—)
				Longitud lesión	1,03 (—)
Hospital de Bellvitge ¹⁴	311/340	73	No	Localización DA proximal	2,3 (1,46-3,73)
				Longitud lesión	1,14 (1,04-1,24)
				Indicación no electiva	1,8 (1,07-3,1)

DA: descendente anterior; Eco i.c.: ecografía intracoronaria; DLM: diámetro luminal mínimo; CSA: «cross-sectional area», área de sección intraluminal (ecografía intracoronaria); ACTP: angioplastia coronaria; CC: cirugía de revascularización coronaria; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; —: datos no disponibles.

presencia de diabetes^{10,12}. Otros factores clínicos relacionados han sido una edad avanzada o el antecedente de revascularización previa (tanto percutánea como quirúrgica)^{10,12}. En relación con los *factores angiográficos* predictivos de reestenosis, los más frecuentemente identificados han sido la longitud de la lesión^{11,14,22}, la implantación en vasos de pequeño calibre^{10,11} y la localización de la lesión a tratar en la arteria descendente anterior^{12,14}. Otros factores menos comunes han sido la localización ostial de la lesión o la severidad de la estenosis preprocedimiento²¹. Los *factores de procedimiento* relacionados han sido un menor diámetro luminal mínimo al finalizar el procedimiento^{10,21,22} y la implantación de múltiples *stents* en una misma arteria¹¹. Kastrati et al¹² han sugerido un modelo estadístico en el que se calcula el porcentaje de reestenosis según los factores predictivos independientes de reestenosis intra-*stent* que hallaron en su serie. Así, un paciente no diabético, con un solo *stent* implantado y con un diámetro intraluminal postimplantación supe-

rior a 3 mm tiene una probabilidad del 16% de presentar reestenosis angiográfica durante el seguimiento. Por el contrario, la presencia de diabetes, implantación de múltiples *stents* y un diámetro intraluminal posprocedimiento inferior a 3 mm puede indicar una probabilidad de reestenosis angiográfica de hasta el 60%.

Estudios recientes han detectado una serie de factores genéticos relacionados con la aparición de la reestenosis intra-*stent*. Ser homocigoto para el alelo P1^A de la glicoproteína plaquetaria IIIa²³ o la presencia del alelo D de la enzima conversiva de la angiotensina^{24,25} se asocian a un riesgo más elevado.

TIPOS DE TRATAMIENTO DE LA REESTENOSIS INTRA-STENT

Se han realizado diferentes estrategias para el tratamiento de la reestenosis intra-*stent* basándose en mecanismos de actuación potencialmente diferentes (tabla 3)^{9,20,26-34}. La forma de tratamiento posiblemente

TABLA 3
Tratamientos de la reestenosis intra-stent mediante diferentes técnicas de revascularización percutánea

Serie	Procedimiento	Número de pacientes	Reestenosis difusa (%)	Éxito clínico	IAM sin onda Q (%)	Segunda reestenosis angiográfica	TLV (%)
Reimbers ⁹	AB	127	38	95	-	-	11
Bauters ²⁶	AB	107	29	98	-	22	17
Eltchaninoff ²⁷	AB	57	71	100	0	54	35
Mahdi ²⁸	AD	46	76	92	9	-	28
Sharma ²⁹	AR	100	81	98	2	28	26
Dauerman ²⁰	AD / AR	30	70	100	0	-	27
	AB	30	66	100	0	-	43
Lee ³⁰	AR	36	100	100	0	-	25
	AB	45	100	100	0	-	47
Mehran ³¹	ELCA	47	47	89	8,5	-	21
	AB	44	33	98	-	-	38
Mehran ³²	AB	314	-	-	-	-	26
	ELCA	250	-	-	-	-	31
	AR	126	-	-	-	-	23
	SS	131	-	-	-	-	27
Terstein ^{33,*}	AB + PLA	29*	45	100	-	54	45
	AB + RAD Ir ¹⁹²	26*	58	100	-	17	12
Waksman ³⁴	AB + PLA	65	-	-	-	58	55
	AB + RAD Ir ¹⁹²	65	-	-	-	19	15

AB: angioplastia con balón; AD: aterectomía direccional; AR: aterectomía rotacional; ELCA: Excimer láser; n: número de lesiones; PLA: placebo; RAD: radiación intracoronaria; SS: *stent* intra-*stent*; TLV: «target lesion revascularization», revascularización de la lesión tratada; -: datos no disponibles; *en un 62% eran reestenosis intra-*stent*.

más utilizada es la angioplastia convencional con balón, que actúa principalmente por compresión del tejido neointimal. Se ha utilizado también la aterectomía (direccional y rotacional) y el láser con la finalidad de extraer, eliminar o ablacionar el máximo grado de proliferación neointimal. Recientemente se ha empleado la irradiación intracoronaria, intentando inhibir el máximo grado de respuesta proliferativa. Finalmente, una última estrategia utilizada es la implantación de un *stent* adicional en el interior del *stent* inicial. En algunas de estas técnicas se requiere, además, la realización de angioplastia con balón para optimar los resultados del procedimiento. Cabe destacar que todos los estudios publicados son observacionales y si se han realizado comparaciones entre diferentes tipos de tratamientos, éstas no son aleatorizadas. Además, en la mayoría de estos trabajos no se ha realizado un seguimiento angiográfico sistemático, por lo que los resultados a largo plazo se han evaluado generalmente por la recurrencia de los síntomas y por nuevos procedimientos de revascularización.

Angioplastia simple con balón

Éste fue el primer tipo de tratamiento empleado³⁵. El mecanismo por el que actúa el balón de angioplastia en esta situación se ha podido determinar mediante Eco i.c., documentándose que el incremento en el diámetro luminal se consigue por la extrusión del tejido neointimal a través de las celdas del *stent* y por una

expansión adicional del *stent* ya implantado. El resultado neto de este procedimiento es un aumento importante del área de sección de la luz del vaso, pero a un nivel inferior al conseguido en la implantación original del *stent*¹⁸.

Los resultados iniciales de la aplicación de esta estrategia indican una alta tasa de éxito en el procedimiento (definido como éxito angiográfico en ausencia de complicaciones durante la hospitalización) situada entre un 98 y un 100%. Las escasas complicaciones inmediatas comunicadas se deben a la producción de disecciones proximales o distales al *stent* original³¹. Sin embargo, al analizar los eventos durante el seguimiento, parece documentarse un diferente comportamiento de las lesiones tratadas dependiendo del tipo de reestenosis. Las series que engloban un mayor porcentaje de lesiones focales^{9,26} han detectado una baja tasa de necesidad de revascularización adicional a largo plazo del vaso tratado (entre el 11 y el 17%). Incluso en la serie de Bauters²⁶, en la que se realizó un seguimiento angiográfico sistemático, se detectó una incidencia de reestenosis angiográfica del 22%. Por el contrario, cuando se analizan las series que presentan un porcentaje elevado de reestenosis difusas se observa que la tasa de necesidad de una nueva revascularización del vaso tratado se sitúa entre un 26 y un 43%^{20,27,32}. En la serie de Etchaninoff²⁷, la tasa de reestenosis angiográfica fue del 54%.

Por tanto, estos resultados sugieren que la angioplastia con balón es un procedimiento adecuado en el trata-

miento de las reestenosis intra-*stent* debido a las escasas complicaciones asociadas al procedimiento y a su aceptable eficacia mantenida a largo plazo, cuando se aplica a reestenosis focales. Sin embargo, cuando se trata de reestenosis de tipo difuso, la elevada incidencia de nuevas revascularizaciones durante el seguimiento han condicionado el estudio de otras alternativas.

Aterectomía

La mayoría de estudios publicados en relación con el tratamiento de la reestenosis intra-*stent* mediante aterectomía se refieren al uso de la aterectomía rotacional, mientras que hay poca información de la eficacia de la aterectomía direccional. Invariablemente, esta técnica se complementa con la realización de una dilatación con balón al finalizar el procedimiento. Estudios con Eco i.c. han documentado que el mecanismo de actuación de esta técnica se basa en la extracción o ablación de la neointima formada, junto a la actuación propia del balón de angioplastia (extrusión de tejido hacia el exterior del *stent* y expansión adicional del mismo). El beneficio obtenido se traduce en un incremento del área de sección de la luz del vaso, pero al igual que con la angioplastia con balón convencional, a un nivel inferior al obtenido inicialmente en el momento de la colocación del *stent*¹⁸.

A diferencia de la angioplastia con balón, el éxito del procedimiento es inferior (entre un 91 y un 98%) debido principalmente a la presencia de IAM sin onda Q intraprocedimiento^{20,28}. Se ha intentado determinar la mejor relación entre el tamaño de la oliva de aterectomía y el diámetro del *stent* original para intentar disminuir la incidencia de IAM sin onda Q, habiéndose descrito una relación oliva/arteria de 0,7 como la más segura. Debido a estas complicaciones iniciales, este tipo de tratamiento ha sido empleado en la mayoría de oportunidades en lesiones difusas. Cuando se analizan los resultados a largo plazo, la necesidad de una nueva revascularización del vaso tratado oscila entre un 23 y un 28%^{28,29,32}. Solamente existe una serie que ha publicado los resultados de un seguimiento angiográfico a los 6 meses, habiendo observado una reestenosis angiográfica del 28%²⁸.

Se ha intentado comparar los resultados de la aterectomía respecto a los obtenidos con angioplastia convencional con balón en el tratamiento de las reestenosis intra-*stent*. Dauerman²⁰, en un estudio no aleatorizado, ha documentado una tendencia no significativa a una menor necesidad de nuevas revascularizaciones durante el seguimiento en la aterectomía frente a los pacientes tratados con angioplastia convencional (el 27 frente al 43%). De igual forma, Lee³⁰ observa una menor tendencia a requerir un nuevo procedimiento de revascularización mediante la aterectomía rotacional frente a la angioplastia (el 25 frente al 47%) en un estudio no aleatorizado, en presencia de reestenosis difu-

sas. Cabe resaltar que a pesar de existir diferencias importantes en los porcentajes, no se alcanza significación estadística, probablemente por el número reducido de casos incluidos.

Estos datos sugieren que la aterectomía rotacional se asocia a una incidencia significativa de IAM sin onda Q durante el procedimiento y que la evolución a largo plazo en presencia de reestenosis difusas parece ser más favorable que con la angioplastia convencional con balón. Se requieren estudios controlados y con un mayor número de casos para poder confirmar esta sospecha.

Láser intracoronario

Su finalidad es la máxima destrucción mediante ablación del tejido neointimal formado en el interior del *stent*, con la posterior dilatación utilizando angioplastia con balón. Estudios con Eco i.c. ha conseguido cuantificar que, del diámetro final obtenido con esta técnica, en un 30% es consecuencia de la eliminación del tejido mediante el láser, en un 30% debido a la extrusión adicional del tejido a través del *stent* mediante el balón de angioplastia y en un 40% consecuencia de la expansión adicional del *stent* también mediante el balón de angioplastia. El resultado neto de este procedimiento es un incremento en el área de sección de la luz del vaso, pero también a un nivel inferior al conseguido inicialmente en la implantación del *stent*¹⁸.

El láser en esta situación ha mostrado una tasa importante de complicaciones inmediatas, como es la aparición de hasta un 8,5% de IAM sin onda Q después del procedimiento³¹. Los resultados a largo plazo publicados corresponden exclusivamente al grupo de Washington^{31,32}. En una primera publicación reportaron los resultados en los primeros 44 pacientes, en los que observaron una tasa de nuevas revascularizaciones del 21%. En una reciente comunicación en la que habían incluido un total de 250 pacientes, esta tasa de nueva revascularización aumentó hasta el 31%³². Alrededor de un 50% de las lesiones tratadas correspondían a reestenosis difusas intra-*stent*.

Un solo estudio publicado hasta el momento ha comparado los resultados de esta técnica frente a los de la angioplastia con balón en lesiones de características similares. Mehran et al³¹ documentaron que se producía inicialmente un mayor porcentaje de éxito del procedimiento mediante la angioplastia (el 98% de la angioplastia frente al 89% del láser), aunque durante el seguimiento se producía una tendencia no significativa a presentar una menor necesidad de nuevas revascularizaciones en el grupo de láser en comparación con el grupo de angioplastia (el 21 frente al 38%). Cabe resaltar que este estudio no es aleatorizado y que los dos grupos no son contemporáneos.

Estos datos sugieren que, en el tratamiento de las reestenosis intra-*stent* y en comparación con el trata-

miento con angioplastia convencional, el láser intracoronario se asocia a una elevada incidencia de IAM sin onda Q durante el procedimiento con una menor tendencia a necesitar nuevas revascularizaciones durante el seguimiento.

Stent intra-stent

Consiste en la colocación de un *stent* adicional en el interior del primer *stent* implantado. Como se ha comentado previamente en el tratamiento de la reestenosis intra-*stent*, el balón de angioplastia produce una extrusión del tejido neointimal formado y una expansión adicional del *stent* implantado. Estudios recientes mediante Eco i.c. han documentado que a los pocos minutos de realizar la ACTP se produce frecuentemente una reintrusión del tejido expulsado por el balón³⁶, por lo que se produce una pérdida casi inmediata de parte del beneficio obtenido inicialmente. La implantación de un *stent* adicional intra-*stent* puede dificultar esta reintrusión de tejido, ayudando a mantener el beneficio obtenido inicialmente. Por otro lado, estudios con Eco i.c. han demostrado que ésta es la única estrategia que consigue aumentar la luz del vaso hasta un diámetro superior al obtenido con respecto a la implantación del *stent* original¹⁸.

La implantación de un *stent* intra-*stent* es un procedimiento seguro, con escasas complicaciones inmediatas. Éstas son similares a las que pueden aparecer tras la implantación de un *stent* de novo (afectación de ramas laterales a la lesión, disecciones fuera del *stent*, trombosis aguda o subaguda). Es por ello que en esta estrategia se recomienda realizar la misma terapéutica antiagregante que en la implantación original de un *stent* (aspirina + ticlopidina durante 4 semanas). Dos estudios han analizado los resultados a largo plazo de pacientes tratados con la estrategia *stent* intra-*stent*. La serie más amplia corresponde al grupo de Washington³², que incluye a 131 pacientes, y detecta una necesidad de una nueva revascularización del 27%.

Bauters et al²⁶ compararon la evolución angiográfica del tratamiento de la reestenosis intra-*stent* mediante angioplastia con balón frente a la colocación de un *stent* adicional. Se detectó una reestenosis angiográfica del 23% en el grupo de angioplastia frente a un 15% en el grupo de *stent*. Cabe resaltar que se trata de un estudio no aleatorizado que incluía mayoritariamente reestenosis focales intra-*stent*, de aquí la baja incidencia de reestenosis angiográfica de la ACTP frente a otras series. Cabe resaltar también que el número de pacientes que recibieron *stent* intra-*stent* fue muy reducido, por lo que la interpretación de estos resultados debe realizarse con cautela. El estudio RIBS³⁷, que en la actualidad se está realizando en España y Portugal, planea incluir a 400 pacientes con reestenosis intra-*stent* y asignarlos de forma aleatorizada a angioplastia convencional con balón o *stent* intra-*stent* para determinar la

eficacia inicial y a largo plazo de estas dos formas de tratamiento en los pacientes con reestenosis intra-*stent*. Este estudio finalizará a principios del año 2000.

Los estudios publicados sugieren que el tratamiento de la reestenosis intra-*stent* mediante la implantación de un nuevo *stent* es un procedimiento seguro con escasas complicaciones iniciales y con una evolución a largo plazo aparentemente adecuada.

Radiación intracoronaria

Debido a que el mecanismo principal de la producción de la reestenosis intra-*stent* es la proliferación de tejido intimal, se ha sugerido que la irradiación, al ser un potente agente antiproliferativo, podría tener un importante papel en el tratamiento de la reestenosis intra-*stent*. Esta terapia puede ser utilizada como complemento a la angioplastia con balón, a la aterectomía o a la colocación adicional de un *stent*.

En los resultados iniciales de la aplicación de la irradiación intracoronaria parece observarse una ausencia de complicaciones inmediatas. Teirstein et al³³ realizaron un estudio mediante irradiación intracoronaria para prevenir la aparición de una nueva reestenosis en pacientes con reestenosis previa, de las cuales un 62% eran reestenosis intra-*stent*. Se utilizó la irradiación con Ir¹⁹² de forma aleatorizada al finalizar el procedimiento que requería la colocación de un *stent* si la lesión no tenía un *stent* previamente. Tras realizar un seguimiento angiográfico se detectó una menor reestenosis angiográfica en el grupo Ir¹⁹² en comparación con el grupo placebo (el 17 frente al 54%) con una tasa de nueva revascularización del 12% en el grupo Ir¹⁹² frente al 45% en el grupo placebo. Estos resultados parecen confirmarse con el estudio WRIST³⁴ en que se realizó irradiación intracoronaria también con Ir¹⁹² de forma aleatorizada y controlada con placebo tras realizar otro procedimiento (aterectomía y/o *stent* intra-*stent*). No se detectaron complicaciones inmediatas y los resultados preliminares a los 6 meses indican una incidencia de reestenosis angiográfica del 19% en el grupo Ir¹⁹² frente al 58% en el grupo placebo, con una tasa de nueva revascularización del 15 y del 55%, respectivamente.

Estos datos parecen confirmar que el tratamiento con irradiación intracoronaria para prevenir la proliferación neointimal causante de la reestenosis intra-*stent* puede ser efectivo. Aún quedan, sin embargo, diferentes problemas técnicos no resueltos, ya que se ha demostrado que dosis pequeñas de irradiación parecen favorecer la proliferación, mientras que dosis grandes pueden provocar aneurismas coronarios en las zonas adyacentes no cubiertas por el *stent*. Asimismo, existen dificultades para que la radiación administrada sea homogénea en toda la arteria, la dosis exacta no se conoce con precisión e incluso existen dudas respecto al isótopo a emplear y a la mejor forma de irradiación.

FACTORES PREDICTIVOS DE APARICIÓN DE UNA SEGUNDA REESTENOSIS INTRA-STENT

Diferentes estudios han identificado una serie de factores predictores de la aparición de una nueva reestenosis intra-stent. La longitud de la reestenosis intra-stent se ha referido en varios estudios y parece ser uno de los principales determinantes. Así, se ha documentado que la presencia de una reestenosis del tipo difuso está claramente asociada con la necesidad de tener que realizar una nueva revascularización del vaso tratado²⁶⁻²⁹. Otro factor identificado ha sido la precocidad de aparición de la reestenosis intra-stent^{28,29}. Cuanto menor es el intervalo que transcurre en la aparición de la reestenosis, mayor es la posibilidad de requerir una nueva revascularización del vaso tratado durante el seguimiento. Otros factores que se han asociado a una mayor recurrencia de la reestenosis han sido las lesiones situadas en injertos de vena safena²⁸, las lesiones ostiales o la indicación de la colocación del stent original por reestenosis postangioplastia con balón²⁹.

CONCLUSIONES

En el tratamiento de las estenosis coronarias mediante la implantación de stents, un significativo número de pacientes presenta una recurrencia de la estenosis dentro del stent a los pocos meses del procedimiento. La prevalencia de la reestenosis intra-stent es de alrededor del 28% y su mecanismo de aparición más frecuente es por una respuesta proliferativa neointimal, que se produce a través de las mallas del stent.

Se han identificado una serie de factores predictivos de aparición de reestenosis intra-stent. Los más frecuentemente asociados son la diabetes, una mayor longitud de la lesión original y un menor diámetro luminal postimplantación del stent.

Se diferencian claramente dos formas de presentación de la reestenosis intra-stent según la extensión de la lesión, que tienen claras implicaciones pronósticas. Una forma focal (menos de 10 mm de longitud), que puede ser eficazmente tratada mediante la angioplastia con balón con una incidencia de una necesidad de una nueva revascularización aceptable (alrededor de un 15%) y una forma difusa (más de 10 mm de longitud) que se comporta de forma más agresiva y que presenta una evolución aparentemente independiente del tipo de tratamiento utilizado (aterectomía, láser o stent intra-stent). Esta segunda forma se acompaña de una incidencia de reestenosis angiográfica de alrededor de un 50% y con una necesidad de nueva revascularización alrededor de un 25-30%. Solamente el tratamiento de la reestenosis intra-stent con irradiación intracoronaria parece presentar preliminarmente una evolución más favorable con una menor tasa de reestenosis angiográfica y clínica. Para poder determinar con precisión cuál es el mejor tratamiento de esta nue-

va entidad, deben realizarse diferentes estudios comparativos controlados entre las distintas estrategias terapéuticas comentadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706.
2. Cequier A, Mauri J, Gómez-Hospital JA, Sabaté M, Jara F, Esplugas E. Stent intracoronario en el tratamiento de las complicaciones de la angioplastia. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (Supl 2): 21-30.
3. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Materne P et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
4. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Nobuyoshi M et al. 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.
5. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Tobis JM et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular guidance. *Circulation* 1995; 91: 1.676-1.688.
6. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, McFadden EP et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. *Circulation* 1998; 98: 1.597-1.603.
7. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Kunz M et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1.665-1.671.
8. Soriano J, Alfonso F, Cequier A, Morís C. Registro de actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del año 1997. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 927-928.
9. Reimers B, Moussa I, Akiyama T, Tucci G, Di Mario C, Colombo A et al. Long-term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 186-192.
10. Kasaoka S, Tobis JM, Mauri J, Akiyama T, Reimers B, Di Mario C, Colombo A et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1.630-1.635.
11. Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, Bertrand M et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1.291-1.298.
12. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Neumann FJ et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1.428-1.436.
13. Reifart N, Schwarz F, Hofmann M, Göhring S, Störger H, Haase J. Balloon angioplasty of stent restenosis: early and late results of first and second PTCA in focal and diffuse stenosis. *Z Kardiol* 1998; 87 (Supl 3): 65-71.
14. F-Nofrerías E, Gómez-Hospital JA, Cequier A, Iràculis E, García del Blanco B, García Fortea C et al. Factors predictius de l'aparició de reestenosi postimplantació d'stents intracoronaris. *Rev Soc Cat Cardiol* 1998; 3: 13.
15. Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Colombo A et al. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels. A comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1.610-1.618.
16. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in

- small coronary arteries. Stent restenosis study (STRESS) investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 307-311.
17. Lau KW, He Q, Ding ZP, Johan A. Safety and efficacy of angiography-guided stent placement in small native coronary arteries of < 3.0 mm in diameter. *Clin Cardiol* 1997; 20: 711-716.
 18. Mintz GS, Hoffmann R, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Leon MB et al. In-stent restenosis: the Washington Hospital Center experience. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7E-13E.
 19. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, 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: 224-230.
 20. Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, Sparano AM, Gibson CM, Cohen DJ et al. Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 277-284.
 21. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, Pichard A, Kent KM, Leon MB et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 43-49.
 22. Kalon KL, Senerchia C, Rodriguez O, Chauhan MS, Kuntz R. Predictors of angiographic restenosis after stenting: pooled analysis of 1197 patients with protocol-mandated angiographic follow-up from 5 randomized stent trials [resumen]. *Circulation* 1998; 98 (Supl 1): 234.
 23. Kastrati A, Schöming A, Seyfarth M, Koch W, Elezi S, Böttiger C et al. Pl^A Polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 1.005-1.010.
 24. Amant C, Bauters C, Bodart JC, Lablanche JM, Grollier G, Danchin N et al. D Allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation* 1997; 96: 56-60.
 25. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Mantullo G, Colajanni E, Camilla T et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 147-154.
 26. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318-321.
 27. Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, Gupta V, Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll* 1998; 32: 980-984.
 28. Mahdi NA, Pathan AZ, Harrell L, Leon MN, Lopez J, Butte A et al. Directional coronary atherectomy for the treatment of Palmaz-Schatz in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1.345-1.351.
 29. Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G, Kini A, Vidhun R, Venu K, Marmur JD et al. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term results of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1.358-1.365.
 30. Lee SG, Lee CW, Cheong SS, Hong MK, Kim JJ, Park SJ et al. Immediate and long-term outcomes of rotational atherectomy versus balloon angioplasty alone for treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 140-143.
 31. Mehran R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared with PTCA alone. *Circulation* 1997; 96: 2.183-2.189.
 32. Mehran R, Dangas G, Minz G, Waksman R, Hong M, Leon M et al. In-stent restenosis: «The great equalizer» Disappointing clinical outcomes with all interventional strategies [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Supl A): 63A.
 33. Terstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Minz GS, Leon MB et al. A double-blinded randomized trial of catheter based radiotherapy to inhibit restenosis following coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.697-1.703.
 34. Waksman R, White L, Chan R, Porrazo M, Bass B, Leon MB et al. Intracoronary radiation therapy for patients with in-stent restenosis: 6 month follow-up of a randomized clinical study. *Circulation* 1998; 98 (Supl 1): 651.
 35. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Leon MB et al. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 618-622.
 36. Shiran A, Mintz GS, Waksman R, Mehran R, Abizaid A, Leon MB et al. Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998; 98: 200-203.
 37. Zueco J, Bethencourt A, Pasalodos J, Cequier A, Gómez-Recio M, Augé JM, Mauri J et al. Implantación electiva de *stent* versus angioplastia con balón en el tratamiento de la reestenosis intrastent. Diseño y datos preliminares de un estudio multicéntrico y randomizado (RIBS). *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 5): 16.