

## Tratamiento de la reestenosis de un *stent* liberador de fármacos con otro *stent* liberador de fármacos: ¡no fallar en el segundo intento!

Antonio Colombo<sup>a,b</sup> y Azeem Latib<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Interventional Cardiology Unit. Istituto Scientifico Universitario San Raffaele. Milán. Italia.

<sup>b</sup>Interventional Cardiology Unit. EMO-GVM Centro Cuore Columbus. Milán. Italia.

Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) han reducido de manera drástica la reestenosis intra-*stent* (RIS), pero no la han eliminado por completo y, a pesar de que han producido unas tasas de RIS de un solo dígito en las lesiones simples, no es infrecuente que observemos tasas de dos dígitos en las lesiones más complejas y en estudios realizados en el contexto clínico real.

A pesar de este problema, es poca la atención que se ha prestado a la evaluación de la patogenia de la RIS de SLF y al tratamiento óptimo de este trastorno. Así pues, el estudio de Byrne et al<sup>1</sup> publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA será muy bien recibido y proporcionará un fundamento para el análisis de la RIS de SLF. En primer lugar, quisiéramos destacar brevemente lo que hemos averiguado en los últimos años sobre los fracasos de los SLF.

Hemos asistido al desarrollo de un consenso respecto a los factores que predicen la RIS del SLF, que son los siguientes: diabetes mellitus, tratamiento de RIS, lesión ostial, longitud de la lesión, longitud del *stent*, diámetro vascular de referencia, diámetro mínimo de la luz tras la intervención, diámetro final de la estenosis, lesiones no situadas en la arteria coronaria descendente anterior izquierda y lesiones complejas<sup>2-4</sup>. Aunque en algunos estudios no se demostró que el tratamiento de lesiones en bifurcación y las oclusiones totales crónicas fueran factores predictivos de la RIS, no hay duda alguna de que ambos factores se asocian a un aumento del riesgo. En las bifurcaciones, el ostium de la rama lateral es el origen principal del trastorno, mientras que en el caso de las oclusiones totales crónicas, el factor de

riesgo correspondiente es el mayor riesgo asociado al uso de *stents* largos en este contexto.

Byrne et al<sup>1</sup> observaron que, en 43 lesiones con RIS, el patrón predominante de la RIS de *stents* liberadores de paclitaxel (SLP) fue el tipo focal (77%) y en los demás casos, el no focal (tabla 1)<sup>5-11</sup>. Los datos recientes de nuestro centro, en el que se ha examinado la cohorte más amplia de lesiones con RIS, han indicado una distribución similar de los patrones de reestenosis<sup>12</sup>. En una cohorte de 150 lesiones con RIS en *stents* liberadores de sirolimus (SLS), el 71% fueron focales; el 16,7%, difusas; el 0,7%, proliferativas y el 11,3%, oclusivas. Aunque el patrón predominante en la cohorte de 149 lesiones en SLP fue también focal (51,7%), hubo una incidencia significativamente superior de reestenosis difusas (26,2%) y oclusivas (21,5%). De manera similar a lo observado con los SLS, las reestenosis proliferativas fueron extremadamente infrecuentes (0,6%). Estudiamos también las implicaciones pronósticas del patrón de RIS tras la implantación de un SLS o un SLP<sup>13</sup>. Identificamos 250 lesiones con RIS (el 66,4% de SLS y el 33,6% de SLP) con un patrón focal en un 65,2% de los casos y no focal en un 34,8%. La tasa de recurrencia de la RIS fue del 17,8% en el grupo focal y el 51,1% en el grupo no focal ( $p = 0,0001$ ). La incidencia de revascularizaciones de la lesión diana (RLD) aumentaba también en función del tipo de reestenosis tratada (el 9,8 y el 23% respectivamente;  $p = 0,007$ ). Así pues, a diferencia de la RIS de los *stents* metálicos no recubiertos (SMNR), en los SLF el patrón de reestenosis predominante es focal, y ello parece asociarse a un mejor pronóstico.

La etiología de la reestenosis del SLF parece ser multifactorial y los posibles mecanismos incluyen varios factores mecánicos, como la expansión insuficiente o excesiva del *stent*, la fractura de los puntales, la distribución no uniforme de éstos o la mala aposición del *stent*. Hay también factores importantes que son específicos del fármaco, como el depósito no uniforme de éste, la desintegración del polímero a causa de una implantación dificultosa del *stent*, la hipersensibilidad localizada y la resistencia farmacológica<sup>10,14,15</sup>. Aunque no se ha demostrado de manera definitiva, se ha especulado ampliamente con la posibilidad de que la rees-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1134-9

Los autores no tienen posibles conflictos de intereses o fuentes de financiación que declarar.

Correspondencia: Dr. A. Colombo.  
EMO-GVM Centro Cuore Columbus.  
Via Buonarroti, 48. 20145 Milano. Italia.  
Correo electrónico: info@emocolumbus.it

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

**TABLA 1. Resumen de los estudios publicados en los que se examina el tratamiento de las reestenosis en *stents* liberadores de fármacos**

Estudio	Pacientes/ lesiones	Seguimiento (meses)	Seguimiento angiográfico	<i>Stent</i> con reestenosis	Patrón de RIS	Tratamiento	MACE	RLD	RIS
Lemos et al <sup>5</sup>	24/27	16,3	78%	SLS	Focal/difuso, 14%; proliferativo, 43%; oclusivo, 43%	SMNR (1), AB (3) SLS (12), SLP (11)	NC	NC	42,9% total; SLF, 18,2%
Kim et al <sup>6</sup>	55/58	12	83%	SLS (27), SLP (31)	Focal, 47%; difuso, 22%; proliferativo, 24%; oclusivo, 7%	SLS (33) frente a BC (11) o BIC (14)	NC	3,2% frente a 8,3%	3,6% frente a 35% <sup>a</sup>
Torguson et al <sup>7</sup>	111/112	8	NC	SLS (78%), SLP (22%) <sup>b</sup>	Focal, 63%; difuso, 26%; proliferativo, 11%	SLF (50) frente a BIC (52)	10% frente a 24% <sup>a</sup>	10% frente a 8%	NC
Lee et al <sup>8</sup>	125/140	7,2 ± 1,8	30%	SLS	NC	SLP	17,2%	14%	NC
Cosgrave et al <sup>9</sup>	174/201	25,7 ± 7,6	70%	SLS, SLP	Focal, 62%; difuso, 26%; proliferativo, 3%; oclusivo, 9%	SLF igual (107) frente a SLF diferente (94)	26% frente a 17,9%	15,9% frente a 16%	26,4% frente a 25,8%
Garg et al <sup>10</sup>	116	12	NC	SLS, SLP	Focal, 44%; no focal, 56%	SLF igual (54) frente a SLF diferente (62)	22,5% <sup>c</sup> frente a 21,4%	17,9% frente a 15%	NC
Mishkel et al <sup>11</sup>	92/108 <sup>d</sup>	12	NC	SLS, SLP	Focal, 41%; difuso, 18%; proliferativo, 1%; oclusivo, 8%; borde, 32%	SLF igual (64) frente a SLF diferente (22) frente a AB (19), SMNR (2), BIC (1)	43% <sup>c</sup> frente a 25,1% frente a 76,3%	28,5% frente a 19% frente a 36,5%	30,6% total
Byrne et al <sup>1</sup>	43	24	84%	SLP	Focal, 77%; difuso, 19%; proliferativo, 2%; oclusivo, 2%	SLS	25,8% <sup>c</sup>	16,3%	16,7%

AB: angioplastia con balón; BC: balón de corte; BIC: braquiterapia intracoronaria; MACE: acontecimientos adversos cardíacos mayores; NC: no consta en el artículo; RIS: reestenosis intra-*stent*; RLD: revascularización de lesión diana; RVD: revascularización de vaso diana; SLF: *stent* liberador de fármaco; SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; SMNR: *stent* metálico no recubierto.

<sup>a</sup>La comparación es significativa ( $p < 0,05$ ). Todas las demás comparaciones no son significativas.

<sup>b</sup>Incluye a 7 pacientes tratados con un *stent* no polimérico de paclitaxel.

<sup>c</sup>Los MACE incluyen la RLD, mientras que otras localizaciones incluyen la RVD.

<sup>d</sup>Incluye a 8 pacientes tratados por trombosis del *stent*, pero los resultados no se presentan por separado.

tenosis no focal se asocia a la resistencia farmacológica o al fallo de los fármacos, mientras que la reestenosis focal está más probablemente relacionada con factores mecánicos, técnicos o locales específicos, como la expansión insuficiente del *stent*, la rotura de éste, la cobertura geográfica incorrecta o a dejar un espacio entre los *stents*<sup>14,15</sup>. En su estudio, Byrne et al<sup>1</sup> plantean la hipótesis de que la resistencia farmacológica pueda ser el mecanismo predominante y, por lo tanto, optaron por tratar las RIS de SLP con un SLF diferente o hetero-SLF, en este caso un SLS. Esta estrategia se asoció a una tasa de reestenosis del 16,7% y una tasa de RLD del 16,3% a los 2 años. Sin embargo, ¿estos resultados son mejores que si se hubiera utilizado el mismo SLF, es decir, un SLP para tratar la RIS del SLP? Existen 3 estudios (tabla 1) en los que se han analizado retrospectivamente los resultados obtenidos al tratar la RIS de un SLF con la implantación de un

SLF diferente u otro igual<sup>9-11</sup>. Ninguno de estos estudios observó una diferencia significativa en las tasas de acontecimientos adversos cardíacos mayores (MACE) o de RLD. Este estudio, junto con las publicaciones previas que se resumen en la tabla 1, aportan datos clínicos de gran utilidad y una visión tranquilizadora respecto a la eficacia del uso repetido de SLF con el empleo del mismo *stent* o, como en este estudio, de una plataforma diferente, en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con SLF inicial. Sin embargo, es preciso señalar que ninguno de estos estudios es de carácter aleatorizado y que, como el que aquí comentamos, la mayoría de ellos tienen la limitación de un tamaño muestral pequeño y/o de la falta de un grupo control. También es evidente en la tabla 1 que las RIS de SLF identifican a una cohorte de alto riesgo que tiene una tasa elevada de recurrencias y de MACE con intervenciones percutáneas repetidas, en especial en el

subgrupo con reestenosis no focales. En consecuencia, debe considerarse la posibilidad de una cirugía de *bypass* arterial coronario como alternativa terapéutica factible para la RIS de SLF complejas<sup>11</sup>. Además, en la actualidad sólo disponemos de información sobre el tratamiento de las RIS de SLF con las primeras plataformas de SLP y SLS comercializadas y no tenemos ningún dato con la generación de SLF más reciente.

Quedan aún algunas preguntas importantes por resolver. ¿Produce mejores resultados la implantación de un SLF diferente en comparación con el uso del mismo SLF? ¿Mejorarán los resultados con la individualización del tratamiento basada en el posible mecanismo de RIS (es decir, mecánico frente a relacionado con el fármaco)? Si llega a ser posible identificar a los pacientes con una resistencia farmacológica, ¿se obtendrá en ellos un beneficio con el empleo de un SLF diferente<sup>7</sup>? Es de esperar que para la primera de estas preguntas se obtenga una respuesta con el estudio GISE-CROSS. En este ensayo se asignará aleatoriamente a pacientes con RIS de un SLP o un SLS a una nueva intervención utilizando el mismo SLF (grupos No-CROSS) o un SLF diferente (grupos CROSS)<sup>14</sup>.

Así pues, dada la falta de directrices claras y en ausencia de datos aleatorizados, ¿cuál es la forma ideal de tratar una RIS de SLF? Nuestro enfoque es algo pragmático y se basa en la respuesta a dos preguntas cruciales: *a)* ¿la RIS es focal o difusa?, y *b)* ¿existe alguna contraindicación relativa para la implantación de un SLF (p. ej., un riesgo elevado de hemorragia, cumplimiento de un tratamiento antiagregante plaquetario doble, previsión de una intervención quirúrgica, etc.)? En los casos de reestenosis focal del SLF, implantamos otro SLF (con el mismo fármaco o con un fármaco diferente) o realizamos un tratamiento con angioplastia con balón, balón de corte o tratamiento médico. En los casos de RIS difusa, preferimos utilizar un SLF con un agente antiproliferativo diferente. Por último, recomendamos el empleo liberal de la ecografía intravascular (IVUS) en los casos de fallo de un SLF, puesto que a menudo permite detectar una posible causa mecánica. Generalmente, la IVUS nos informa de que el vaso es mayor de lo que se esperaba angiográficamente. La posibilidad de obtener un mayor diámetro mínimo final en el *stent*, a veces 0,5 mm mayor, en comparación con la evaluación angiográfica, reduce el riesgo de una segunda reestenosis. En el tratamiento de las RIS de SLF, hacemos todo lo posible por optimizar el resultado para no fallar en el segundo intento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Byrne R, Iijima R, Mehilli J, Pache J, Schulz S, Schömig A, et al. Tratamiento de la reestenosis de *stents* liberadores de paclitaxel mediante implantación de *stents* liberadores de sirolimus: resultados angiográficos y clínicos. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 1134-9.
2. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, Van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109:1366-70.
3. Lee CW, Park DW, Lee BK, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, et al. Predictors of restenosis after placement of drug-eluting stents in one or more coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2006;97:506-11.
4. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniček S, Pache J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113: 2293-300.
5. Lemos PA, Van Mieghem CAG, Arampatzis CA, Hoye A, Ong ATL, McFadden E, et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation*. 2004;109:2500-2.
6. Kim YH, Lee BK, Park DW, Park KH, Choi BR, Lee CW, et al. Comparison with conventional therapies of repeated sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2006;98:1451-4.
7. Torguson R, Sabate M, Deible R, Smith K, Chu WW, Kent KM, et al. Intravascular brachytherapy versus drug-eluting stents for the treatment of patients with drug-eluting stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2006;98:1340-4.
8. Lee SS, Price MJ, Wong GB, Valencia R, Damani S, Sawhney N, et al. Early-and medium-term outcomes after paclitaxel-eluting stent implantation for sirolimus-eluting stent failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:1345-8.
9. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S, Biondi-Zoccai GG, Babic R, Airolidi F, et al. Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent. *Am Heart J*. 2007;153:354-9.
10. Garg S, Smith K, Torguson R, Okabe T, Slottow TL, Steinberg DH, et al. Treatment of drug-eluting stent restenosis with the same versus different drug-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70:9-14.
11. Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S, Shelton MC, Shelton ME. Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:181-4.
12. Corbett SJ, Cosgrave J, Melzi G, Babic R, Biondi-Zoccai GGL, Godino C, et al. Patterns of restenosis after drug-eluting stent implantation: insights from a contemporary and comparative analysis of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Eur Heart J*. 2006;27:2330-7.
13. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG, Airolidi F, Chieffo A, Sangiorgi GM, et al. Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2399-404.
14. Costa MA. Treatment of drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J*. 2007;153:447-9.
15. Cowley MJ. Drug-eluting stent restenosis: incidence, predictors, mechanisms, and treatment. *J Interv Cardiol*. 2006;19:S47-53.