

Reestenosis *intra*stent: un paso en la dirección correcta

JORGE BLUGUERMAN^{MTSAC, 1}

La reestenosis *intra*stent (RIS) ocurre luego del implante de un *stent* en una placa aterosclerótica. La respuesta fibroproliferativa a este daño vascular es un fenómeno universal y puede considerarse como un proceso cicatrizal. En un porcentaje de individuos, la respuesta es exagerada, compromete la luz arterial y provoca, generalmente, la recurrencia de la isquemia.

Múltiples factores se correlacionan con la magnitud de la RIS, que es severa en el 15% a 50% de los pacientes después del implante de un *stent* convencional (SC): (1) la diabetes y la forma de presentación clínica (angina inestable/IAM no Q) del cuadro inicial, algunas características anatómicas de la lesión tratada, como longitud > 20 mm, complejidad (B₂/C), diámetro del vaso ≤ 2,0 mm, lesión en la bifurcación con compromiso ostial de ambas ramas, implante de múltiples *stents* y/o superposición de éstos, relación diámetro del *stent*/diámetro del vaso > 1,1:1, etc.

La incidencia de la RIS varía además con el criterio utilizado para detectarla. Los estudios que incluyen una coronariografía de control a los 6-8 meses del implante y definen RIS con un criterio binario (> 50%) de reducción de la luz del vaso suelen mostrar una incidencia mayor que aquellos que detectan la reestenosis sobre la base de la necesidad de una nueva revascularización del vaso tratado (RVT), ya sea por recurrencia clínica o inducción de isquemia.

Como la reestenosis se debe a una hiperplasia fibrointimal, no es extraño que los dos enfoques terapéuticos que probaron su efectividad hayan sido los que regulan la duplicación celular: la braquiterapia, mediante medios físicos (2, 3) y los *stents* liberadores de droga (SL) con quimioterapia local. (4-6) La primera es muy costosa y con muchos requerimientos logísticos inherentes a la terapia radiante, que la hacen difícil de aplicar en un número significativo de pacientes. Los SL emergen como la herramienta terapéutica útil para esta entidad, toda vez que un tratamiento no sólo debe ser efectivo, sino que debe poder usarse en casi todo el universo de pacientes.

Albertal y colaboradores (7) presentan su experiencia en el manejo de la RIS, en la que comparan dos técnicas: la reapertura de la arteria con balón (ATC) o el implante de otro *stent* convencional, por un lado, y los pacientes tratados con SL por el otro. El método utilizado dependió del criterio del médico interviniente y no se especifica si hubo algún consenso previo acerca de cuándo usar uno u otro.

Las características clínicas fueron las habituales en estas cohortes, con predominio masculino, alrededor del 20% de diabéticos y casi un tercio de la población se presentó con un síndrome coronario agudo. Si bien la incidencia de CRM previa fue significativa, no se mencionan cuántos puentes venosos fueron tratados, toda vez que la tasa y la modalidad de la reestenosis en esos vasos difiere de las arterias nativas. Desde el punto de vista angiográfico, la única diferencia entre los grupos fue una proporción mayor de lesiones difusas en el grupo SL, que probablemente revele la intención de los operadores de utilizar estos elementos en un escenario más desfavorable.

Los resultados globales muestran una incidencia menor de reintervención en el grupo SL en comparación con el de tratamiento convencional (12,9% *versus* 24,5%; p = 0,018). Los otros componentes del grupo de eventos cardíacos mayores (ECM), muerte e infarto, fueron similares en ambas ramas en la evolución alejada.

Las series retrospectivas, como la presentada, suelen reflejar mejor la realidad asistencial diaria que los estudios aleatorizados. Estos últimos deben tener una población homogénea y por lo tanto requieren un gran número de criterios de exclusión. Sin embargo, se deben tomar algunos recaudos en la interpretación de los resultados.

En este trabajo se compara la rama SL con pacientes que recibieron un SC (37 pacientes) o ATC con balón (65 pacientes). No sólo los criterios seguidos para usar uno u otro método no fueron preespecificados, sino que es razonable que se hayan ido modificando durante el período de observación de 5 años. Una muestra de ello podría ser la notoria diferencia en la utilización de SL desde 2002 (12%) a 2006 (70%), donde probablemente converjan el mayor deseo de los operadores de utilizar esta tecnología y la mayor disponibilidad de ese material. Un modo más adecuado de realizar un diseño de grupos paralelos es tomar poblaciones equivalentes en cada período considerado (p. ej., año por año) y no tomar toda la población en conjunto.

Asociar pacientes cuyo tratamiento fue una ATC con balón con otros que recibieron un SC puede ser cuestionable. El estudio RIBS I (8) mostró diferencias en los resultados de ambas estrategias cuando el diámetro del vaso tratado era ≥ 3 mm.

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Jefe de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista de la Policlínica Bancaria. Buenos Aires, Argentina

De cualquier manera, aun cuando la comparación entre ambas ramas del tratamiento pueda discutirse, es indudable la reducción de la necesidad de reintervención en el grupo de pacientes tratados con SL. La información aportada por este estudio apoya la utilización de SL en el tratamiento de la reestenosis *intrastent*, indicación que no figura todavía en las guías de tratamiento internacionales.

Estos datos son concordantes con una cada vez más numerosa bibliografía. La información disponible muestra mayor efectividad de los SL *versus* el tratamiento convencional en reducción de la tasa de reintervención en pacientes con RIS. (9) Dibra y colaboradores (10) realizaron un metaanálisis de cuatro estudios aleatorizados que compararon SL con braquiterapia o con angioplastia con balón en el tratamiento de la RIS. Encontraron que la RVT fue significativamente menor en los pacientes tratados con *stents* liberadores de droga (*odds ratio* [OR] 0,35, intervalo de confianza (IC) del 95% 0,25 a 0,49; $p < 0,001$). Lo mismo aplicó para la reestenosis angiográfica (OR 0,36 IC 95% 0,27 a 0,49; $p = 0,001$). Hallazgos similares fueron presentados por Oliver y colaboradores, (11) quienes compararon braquiterapia *versus* tratamiento convencional y SL *versus* tratamiento con balón o nuevo implante de SC. Tanto la terapia radiante como los SL lograron reducir la RVT, los ECM y la reestenosis binaria frente a la ATC con balón o el SC.

Como en todo avance en las posibilidades terapéuticas, surgen nuevas incógnitas:

1. ¿La efectividad demostrada en el tratamiento de la RIS convencional será la misma cuando el responsable sea un SL?
2. En vista de la significativa interferencia de las drogas liberadas (paclitaxel y sirolimus) con el endotelio y la media del vaso, ¿12 meses de seguimiento es un tiempo suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia?
3. El riesgo de trombosis tardía de los SL, cuya magnitud todavía está en discusión, parece estar influida por fallas en la inhibición de la agregación plaquetaria. (12) ¿Cuál es la prescripción correcta a largo plazo?

Los SL constituyen el tratamiento de primera línea para este grupo de pacientes de mayor riesgo clínico y complejidad anatómica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schuhlen H, et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol* 2001;87:34-9.
2. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, et al; Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions Studies: Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long-WRIST) studies. *Circulation* 2003;107:1744-9.
3. Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, et al. Intracoronary gamma radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-71.
4. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al; ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-71.
5. Liistro F, Fineschi M, Angioli P, Sinicropi G, Falsini G, Gori T, et al. Effectiveness and safety of Sirolimus stent implantation for coronary in-stent restenosis: the TRUE (Tuscany Registry of Sirolimus for Unselected In-Stent Restenosis) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:270-5.
6. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Marti V, Lopez-Minguez JR, et al; RIBS-II Investigators. A randomized comparison of Sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis (RIBS II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2152-60.
7. Albertal M, Cura F, Padilla LT, Thierer J, Botto F, Trivi M, et al. Uso de *stent* liberador de droga para el tratamiento de la reestenosis *intrastent* en la práctica diaria. Resultados de un centro de alto volumen en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:243-8.
8. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, et al; Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting (RIBS) Investigators. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;43:796-805.
9. Neumann FJ, Desmet W, Grube E, Brachmann J, Presbitero P, Rubartelli P. Effectiveness and safety of sirolimus drug-eluting stents in the treatment of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 2005;111:2107-11.
10. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Perez-Vizcayno MJ, Mehilli J, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:616-23.
11. Oliver LN, Buttner PG, Hobson H, Colledge J. A meta-analysis of randomized controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of in-stent restenosis. *Int J Cardiol* 2007; Epub ahead of print.
12. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Panizza R, et al. Impact of platelet activity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2312-7.