



Caracterización de la restenosis de *stents* coronarios convencionales y liberadores de medicamentos en pacientes incluidos en el registro *DRug Eluting STent* (DREST) *Characterization of conventional coronary stents restenosis and drug eluting stents in patients included in the Drug Eluting Stent Registry (DREST)*

Jorge A. Arroyave C., MD.^(1, 2); Magda C. Cepeda G., MD.⁽²⁾

Cali; Medellín, Colombia.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS: los *stents* convencionales presentan tasas de restenosis intrastent entre 10% y 60%, mientras los *stents* liberadores de fármacos alcanzan el 10%. Para Latinoamérica, no hay reportes de restenosis intrastent en comparación con los *stents* convencionales y los *stents* liberadores de fármacos. En este estudio se describen aspectos asociados a este evento en pacientes atendidos en un centro de alta complejidad en Colombia.

MÉTODOS: análisis retrospectivo de pacientes con restenosis intrastent incluidos en el registro *DRug Eluting STent* (DREST) entre los años 1994 y 2011, en el que se compararon características basales, datos técnicos y supervivencia de los pacientes con *stent* convencional y *stent* liberador de fármacos.

RESULTADOS: se evidenció restenosis intrastent en 269 con *stent* convencional (11,5%) y en 65 con *stent* liberador de fármacos (12,2%), sin diferencias significativas al comparar por género ($p=0,983$) o edad ($p=0,55$). La dislipidemia fue el factor de riesgo más significativo asociado a la restenosis intrastent de los *stents* liberadores de fármacos ($p<0,002$). El diámetro menor del vaso comprometido como de los *stents* implantados, se encontró principalmente en los *stents* liberadores de fármacos asociados a restenosis intrastent ($p=0,000$). El patrón de restenosis intrastent focal fue mayor con los *stents* liberadores de fármacos, mientras el difuso en con el *stent* convencional ($p=0,000$). La supervivencia a un año fue mayor en pacientes con *stent* liberador de fármacos.

CONCLUSIONES: las tasas de restenosis intrastent y las características relacionadas encontradas, son similares a lo publicado. La dislipidemia aparece como factor asociado significativo. La restenosis intrastent se manifestó como síndrome coronario agudo en 60% de los casos; no puede considerarse como un proceso benigno en esta población.

PALABRAS CLAVE: enfermedad coronaria, *stent*, estenosis.

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Bare metal stents have stent restenosis rates between 10% and 60%, while drug-eluting stents reach 10%. In Latin America, there are no reports of stent restenosis between bare-metal stents and drug eluting stents. This study describes aspects associated with this event in patients treated at a center of high complexity in Colombia.

METHODS: Retrospective analysis of patients with stent restenosis included in the Drug Eluting Stent Registry (DREST) between 1994 and 2011, which compared baseline characteristics, technical data and survival of patients with bare metal stents and drug eluting stents.

Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.

(1) Universidad CES. Medellín, Colombia.

(2) Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: Dr. Jorge A. Arroyave, Carrera 92 No. 25 40 bloque 2 Apto. 502. Cali, Colombia. Teléfono: (57) 314 680 0312. Correo electrónico: jandroac@yahoo.com

Recibido: 26/08/2011. Aceptado: 16/04/2012.

RESULTS: We found stent restenosis with bare metal stents in 269 patients (11.5%) and in 65 with drug-eluting stent (12.2%) without significant differences between gender ($p = 0.983$) or age ($p = 0.55$). Dyslipidemia was the most significant risk factor associated with stent restenosis of drug-eluting stents ($p < 0.002$). We found smaller diameter of the vessel involved as well as smaller diameter of the implanted stent mainly in the drug-eluting stents associated with stent restenosis ($p = 0.000$). The focal pattern of stent restenosis was higher with drug eluting stents, while the diffuse pattern with standard stents ($p = 0.000$). The one-year survival was higher in patients with drug-eluting stent.

CONCLUSIONS: The rates of stent restenosis and the related characteristics found are similar to those currently published. Dyslipidemia appears as a significant associated factor. The stent restenosis manifested as acute coronary syndrome in 60% of cases; it can not be regarded as a benign condition in this population.

KEYWORDS: stent restenosis, drug-eluting stent, bare metal stent.

Rev Colomb Cardiol 2012; 19(3): 121-131.

Introducción

Desde la primera angioplastia con balón a nivel de las arterias coronarias realizada por Andreas Grüentzig en 1977 (1), los buenos resultados posteriores se vieron aplacados por los casos crecientes de oclusión aguda de los vasos coronarios así como de su restenosis (2). En 1986, Sigwart y colaboradores realizaron el primer implante de stent coronario, con lo cual se lograron disminuir las tasas de oclusión aguda del vaso, así como el retroceso elástico posterior (3, 4). Su uso fue ampliamente aceptado luego de la publicación de los estudios BENESTENT (5) y STRESS (6), convirtiéndose en el tratamiento preferido de la intervención coronaria percutánea (ICP) (4), tanto así que para 1999 correspondía al 84,2% del total de procedimientos de este tipo llevados a cabo (7).

Posteriormente, surgió un nuevo problema en la forma de hiperplasia neointimal intrastent (8) cuyo desenlace final es la restenosis intrastent, la cual se define clínicamente por la presentación o recurrencia de angina y/o por la evidencia objetiva de isquemia miocárdica (9). Desde el punto de vista de la angiografía, se define por la presencia de estrechamiento del diámetro mayor de 50% en el segmento que incluye el stent y sus bordes (dentro de 5 mm) (10).

Para los stents convencionales se reporta una tasa de restenosis inherente entre 10% a 60% (6, 11, 12). Con la aparición de los stents liberadores de fármacos, se evidenció una disminución marcada en las tasas de restenosis intrastent en comparación con los stent convencionales. Para 2005, 80% a 90% de todos los procedimientos de revascularización efectuados en los Estados Unidos de América, correspondió a los stent

liberadores de fármacos (13), y dichas tasas se mantienen actualmente pese a las preocupaciones en el perfil de seguridad que han surgido desde su aparición (4).

En los estudios iniciales que comparan los stent liberadores de fármacos con los convencionales, las tasas de restenosis intrastent observadas en el seguimiento fueron menores a 6% (14, 15). Con el posterior uso en lesiones más severas y pacientes más complejos, los diferentes estudios mostraron un incremento importante de este fenómeno, e incluso llegó a ser mayor de 10% (16, 17).

En la actualidad, la restenosis intrastent de los stent liberadores de fármacos es un problema mayor y creciente. Se estima que anualmente en los Estados Unidos de América, ocurren más de 200.000 casos de restenosis en este tipo de stent (18).

En Latinoamérica, no existen datos comparativos acerca de la restenosis intrastent en stent convencional y stent liberador de fármacos en los factores clínicos, técnicos y demográficos asociados a la misma. Con este estudio se caracterizan los diferentes aspectos alrededor de la restenosis intrastent en una población tratada por enfermedad coronaria en la Unidad Cardiovascular de un centro de alta complejidad en Cali, Colombia, entre 1994-2011, como paso inicial para posteriores estudios acerca de este evento en dicha población.

Materiales y métodos

Pacientes

En el estudio se usó la información de los pacientes incluidos en el registro DRug ELuting STent (DREST) desarrollado en un centro cardiovascular de Cali, Colombia, entre los años 1994 y 2011.

Se seleccionaron todos aquellos pacientes que ingresaron por enfermedad coronaria aguda o crónica que requirieron realización de coronariografía y en quienes se evidenció restenosis intrastent significativa, bien fuera desde el ingreso al registro o en seguimientos posteriores. Se incluyeron tanto pacientes con stent convencional como con stent liberador de fármacos, sin restricción por el número de lesiones tratadas, longitud o diámetro de lesiones, ni por las características técnicas de los dispositivos.

Se excluyeron aquellos pacientes que en el procedimiento coronario se les realizó angioplastia sin stent.

Diseño del registro

El DREST es un registro de pacientes con enfermedad coronaria que requirieron estudio invasivo (coronariografía), el cual fue realizado en la Unidad Cardiovascular de la Fundación Clínica Valle del Lili, centro de alta complejidad con área de influencia en el suroccidente colombiano. El registro se inició en 1994, y permanece en la actualidad. A cada paciente ingresado se le realiza seguimiento anual de su condición de base y de los eventos cardiovasculares que desarrolle durante los siguientes diez años. Contiene información sobre factores de riesgo y antecedentes al ingreso, indicación y descripción del procedimiento, características de las lesiones coronarias encontradas y stent implantados por cada una (máximo dos stent por lesión). El seguimiento se hace vía telefónica o con visita hospitalaria, si aplica, a fin de interrogar por nuevos eventos coronarios o cardiovasculares mayores y modificaciones en la medicación. La descripción del stent implantado incluye clase, localización, medidas y complicaciones relacionadas.

En el estudio que aquí se presenta, se tuvieron en cuenta sólo los pacientes en quienes se reportó restenosis intrastent con sus datos relacionados, las lesiones encontradas y el stent implantado, con interés en describir las diferencias existentes según tipo de stent, fuera este convencional o liberador de fármacos.

Definición de restenosis intrastent

La restenosis intrastent significativa se definió como estenosis luminal de 50% o más, localizada en el stent o dentro de los 5 mm del borde del mismo. El patrón de restenosis intrastent se clasificó de acuerdo con lo publicado por Mehran y colaboradores (19), así:

- Tipo I: focal. Definida como menor o igual a 10 mm de longitud en el cuerpo y/o bordes del stent.

- Tipo II: difusa intrastent. Lesiones mayores de 10 mm en longitud y que están confinadas a los márgenes del stent.

- Tipo III: difusa proliferativa. Lesiones mayores de 10 mm en longitud con extensiones más allá de los márgenes del stent.

- Tipo IV: oclusión total. Lesiones que se presume son flujo TIMI 0.

Análisis estadístico

La información recolectada de la base de datos se organizó, examinó y estandarizó en un archivo Excel y se transfirió manualmente a STATA para su procesamiento respectivo. Las variables cualitativas se presentaron en número y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar cuando tuvieron distribución normal o con mediana y rango intercuartílico cuando no. La normalidad se evaluó con el test de Shapiro-Wilks. Las diferencias entre los grupos de evaluación, según el stent fuera medicado o convencional, se hicieron con la *t* de Student y con la prueba de Mann-Whitney para las variables cuantitativas normales y no normales, respectivamente, y las cualitativas con el test exacto de Fisher. Se realizaron análisis de supervivencia con los dos grupos de comparación descritos con el método de Kaplan-Meier y se evaluó la diferencia entre las curvas con el test log-rank, tanto para el primer año como para el tiempo total de seguimiento. Para el análisis de supervivencia, sólo se tuvieron en cuenta las observaciones de los seguimientos a un mes, seis meses y un año, dado que el seguimiento a tres años sólo fue de 69,57%, aunque no se encontraron diferencias significativas en la población que llegó al final del seguimiento (para los incluidos antes de 2001).

Aspectos éticos

El registro DREST y este estudio cuentan con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili de Cali, Colombia.

Resultados

Pacientes

Se seleccionaron 280 (9,4%) pacientes de un total de 2.977 ingresados al registro DREST, quienes presentaron restenosis intrastent durante el seguimiento o definida mediante angiografía coronaria inicial. La proporción mayor correspondió a pacientes del género masculino (71,1%), con una edad promedio de 59 años.

En la tabla 1 se exponen las características de la población de estudio. Al ingreso al registro, el principal factor de riesgo cardiovascular encontrado fue hipertensión arterial (67,8%), seguido por dislipidemia (56,7%). 94 tenían antecedente previo de infarto del miocardio y menos de una cuarta parte de la población eran diabéticos o fumadores activos.

La principal indicación para la realización de coronariografía inicial fue la angina inestable en 120 pacientes (42,8%), seguida por angina estable en una quinta parte del total. En casi 30% se documentó infarto agudo del miocardio con o sin elevación del ST.

La mayoría de los pacientes incluidos presentaba principalmente compromiso de un vaso coronario (46%), y sólo 60 de ellos (21,4%) lesiones en tres o más vasos.

Lesiones

El número total de lesiones fue 361, de las cuales más de la mitad se localizaron en la arteria descendente anterior. El diámetro promedio de los vasos fue de 3,09 mm, con longitud de 17 mm. El porcentaje de estenosis inicial fue de 95% (Tabla 2).

Stents

Se implantaron un total de 405 stents, de los cuales tres cuartas partes, 298 (73,6%), correspondieron a stent

convencional y el restante a stent liberador de fármacos. Menos de 15% de las lesiones que requirieron intervención fueron tratadas con dos o más stents (Tabla 3).

Restenosis intrastent

Del total de pacientes ingresados, casi la quinta parte tenía restenosis de un stent previo. En 230 pacientes se encontró restenosis intrastent en los controles angiográficos posteriores, lo que corresponde a 334 stents; es decir, 11,7% de los 3.916 implantados entre los años 1994 y 2011. El total de restenosis con stent convencional entre 3.120 implantados fue de 269 (11,5%), y en cuanto al stent liberador de fármacos, de 65 (12,2%) entre 796.

Se comparó la restenosis intrastent según el tipo de stent implantado, sin encontrarse asociaciones significativas en características demográficas como género ($p=0,983$) o edad ($p=0,55$).

Dentro de los factores de riesgo cardiovasculares, el tabaquismo manifestado por exfumadores y fumadores actuales, se detectó en mayor proporción tanto en el grupo de stent convencional como en el de stent liberador de fármacos, en comparación con los que nunca habían fumado (52,04% vs. 49,96% y 55,38% vs. 44,62%).

Tabla 1.
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.

Característica	Pacientes (n=280)
Demográficas	
Edad (años, promedio, \pm DE)	59,2 \pm 10,1
Sexo masculino - No. (%)	201 (71,1)
Factores riesgo cardiacos - No. (%)	
Diabetes	63 (22,5)
Tabaquismo	
Exfumador	101 (36,2)
Activo	50 (17,9)
Dislipidemia	159 (56,7)
Hipertensión arterial	190 (67,8)
Infarto miocardio previo	94 (33,6)
Revascularización quirúrgica	27 (9,6)
ACTP previa	69 (24,6)
Enfermedad arterial oclusiva	15 (5,3)
Enfermedad renal crónica	10 (3,5)
Indicación procedimiento inicial - No. (%)	
Angina estable	74 (26,7)
Angina inestable	120 (42,8)
Isquemia silente	3 (1,0)
IAM con elevación ST	52 (18,5)
IAM sin elevación ST	31 (11,0)

Tabla 2.
CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES BASALES.

Características	Lesiones iniciales (n=361)
Localización - No. (%)	
Descendente anterior	183 (50,6)
Coronaria derecha	118 (32,6)
Circunfleja	23 (6,3)
Otros vasos	37 (10,2)
Diámetro (mm, promedio, \pm DE)	3,0 \pm 0,4
Longitud (mm, promedio)	17
Estenosis inicial (% promedio)	95
Reestenosis stents previos (%)	17,4

Tabla 3.
CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO INICIAL.

Características	Lesiones iniciales (n=361)
Stents totales - No.	405
Tipo stent - No. (%)	
Stent convencional	298 (73,5)
Stent liberador de fármacos	107 (26,4)
Stents por lesión - No. (%)	
1	317 (87,8)
2 o más	44 (12,1)
Diámetro (mm, promedio, \pm DE)	3,1 \pm 0,4
Longitud (mm, promedio)	20
Estenosis residual (% promedio)	0

En el grupo de stent convencional se halló una proporción mayor de fumadores actuales mientras que en el de stent liberador de fármacos prevalecieron los exfumadores. La diferencia entre estos grupos fue estadísticamente significativa, dada por el gradiente de temporalidad en el antecedente de tabaquismo ($p < 0,005$).

Como antecedentes previos, la dislipidemia y la angioplastia transluminal percutánea (ACTP), mostraron una diferencia significativa ($p < 0,002$ y $p = 0,000$, respectivamente), encontrándose en mayor proporción en el grupo de stent liberador de fármacos. No se evidenciaron diferencias entre los tipos de stents con restenosis en cuanto a otros factores de riesgo (Tabla 4).

Sobre los antecedentes farmacológicos al momento del diagnóstico de la restenosis intrastent, se observó mayor consumo de antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA), clopidogrel, betabloqueador y estatinas en el grupo de stent liberador de fármacos, mientras que en el de stent convencional sobresalieron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los nitratos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el consumo de estos fármacos (Figura 1).

No existió una diferencia estadística significativa entre los dos grupos en cuanto a la localización de la restenosis ($p = 0,187$).

De otro lado, tanto el diámetro como la longitud del vaso comprometido fueron similares para ambos grupos (3 mm de diámetro y 17 mm longitud), siendo los rangos intercuartílicos menores en diámetro y mayores en longitud para el grupo de stent liberador de fármacos, lo que generó una diferencia significativa ($p = 0,000$ y $p = 0,012$, respectivamente). Cuando se implantaron dos o más stents, ello se dio en mayor proporción para los stent liberadores de fármacos, con diferencia estadística significativa ($p = 0,05$). Se observaron diferencias significativas en el tamaño y longitud de los stent, siendo más largos y angostos los liberadores de fármacos ($p = 0,000$) (Tabla 5).

La restenosis tipo I (focal) fue predominante en los stent liberadores de fármacos, mientras el patrón tipo II y III (difuso) fue más asiduo en el grupo de stent convencional, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,000$) (Figura 2).

Sobrevida

El seguimiento durante el primer año desde el ingreso al registro, se realizó a los 230 (100%) pacientes con restenosis intrastent incluidos en el estudio. La mortalidad por cualquier causa fue de 3,04% (7 pacientes), de los cuales 6 pertenecían al grupo de stent convencional (85,7%) y 1 al stent liberador de fármacos (14,3%).

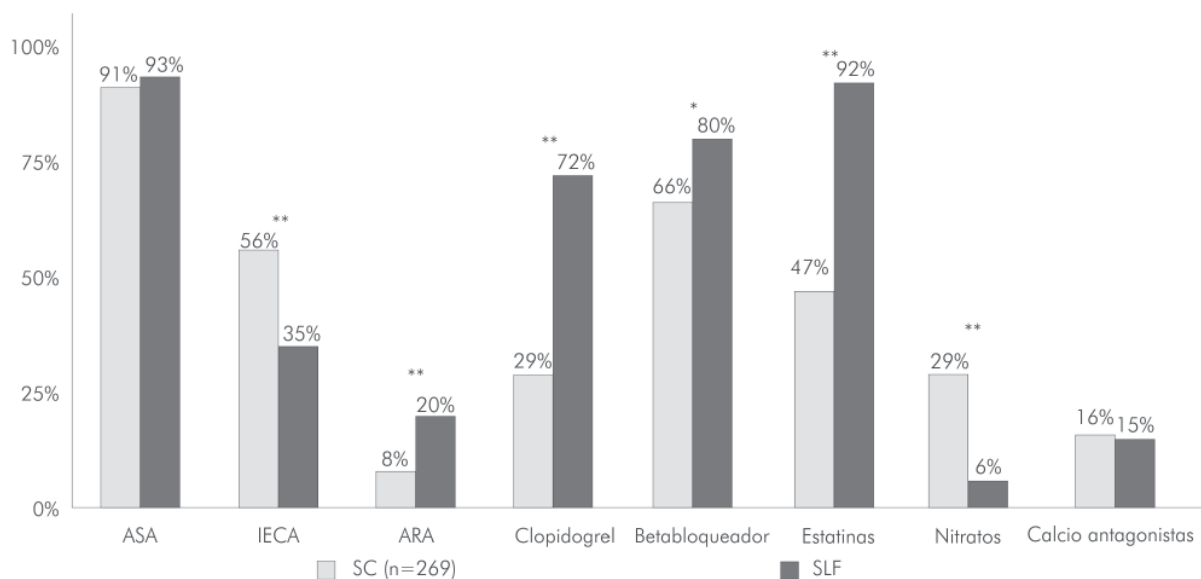


Figura 1. Medicamentos al diagnóstico de restenosis intrastent según el tipo de stent. ASA: ácido acetil salicílico. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina. * $p < 0,05$. ** $p < 0,005$.

En los pacientes con restenosis intrastent, la posibilidad de sobrevida al primer año de seguimiento fue del 98% para los stent liberadores de fármacos y de 83% para los convencionales, lo cual es estadísticamente significativo ($p=0,0238$) (Figura 3).

Discusión

La restenosis intrastent es un tema ampliamente estudiado en la literatura mundial debido a la importancia que representa en cuanto a pronóstico y reto de tratamiento en los pacientes intervenidos por enfermedad coronaria. Los

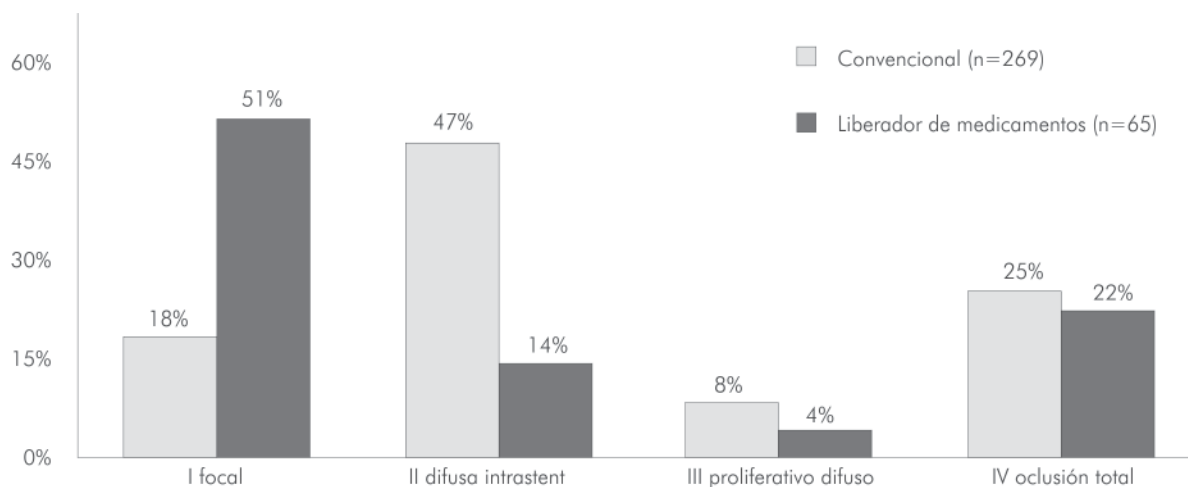


Figura 2. Patrón de restenosis según el tipo de stent.

Tabla 4.
CARACTERÍSTICAS BASALES EN RESTENOSIS INTRASTENT POR TIPO DE STENT.

	Stent convencional (n=269)	Stent liberador de fármacos (n=65)	p
Demográficas (%)			
Edad (años, media)	60	57	0,55
Sexo masculino	73,9	71,8	0,983
Factores de riesgo cardiacos (%)			
Diabetes	23,4	21,5	0,747
Tabaquismo			
Nunca	47,9	44,6	0,009
Exfumador	32,7	49,2	
Activo	19,3	6,1	
Dislipidemia	50,9	72,3	0,002
Hipertensión arterial	60,8	60	0,125
Enfermedad cerebrovascular	1,1	1,5	0,778
Infarto miocardio previo	29,3	24,6	0,446
Revascularización quirúrgica	10,7	9,2	0,714
ACTP previa	8,5	24,6	0,000
Enfermedad arterial oclusiva	3,7	6,1	0,379
Enfermedad renal crónica	4,0	3,0	0,705
Indicación procedimiento seguimiento angiográfico (%)			
Investigación	0	27,2	0,019
Isquemia silente	21,0	0	0,102
Angina estable	23,5	27,6	0,481
Angina inestable	62,3	52,3	0,139
IAM con elevación ST	7,8	4,6	0,368
IAM sin elevación ST	3,7	7,6	0,167

reportes publicados acerca de los stent convencionales y los liberadores de fármacos, han logrado evidenciar los factores asociados con este tipo complicación; sin embargo, aquellos estudios que comparan ambos grupos en cuanto a las características alrededor de la restenosis, son más limitados. Con base en el conocimiento del grupo que conformó la investigación, no existen publicaciones en la población suramericana en las que se comparen los aspectos de la restenosis de stents convencionales y liberadores de fármacos.

El estudio actual se basa en una cohorte de pacientes con restenosis intrastent extraídos del registro DREST, que representan una población de casi 3.000 pacientes incluidos en un centro de atención de alta complejidad en Colombia, entre 1994 y 2011.

Su análisis mostró una prevalencia de restenosis intrastent de 12,2% para los stent liberadores de fármacos, hallazgo que concuerda con lo reportado en la literatura por múltiples autores, que evidenciaron prevalencias

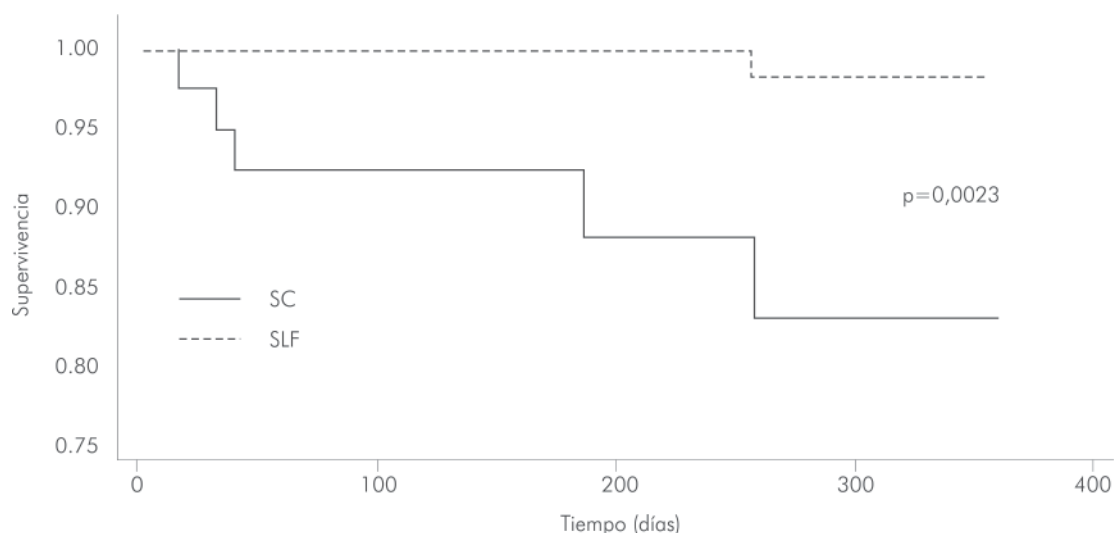


Figura 3. Kaplan-Meier. Seguimiento a un año.

Tabla 5.
 CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO AL DIAGNÓSTICO DE RESTENOSIS INTRASTENT SEGÚN TIPO DE STENT.

	Stent convencional (n=269)	Stent liberador de fármacos (n=65)	p
Localización de la restenosis			
Coronaria derecha	29,8	36,8	0,187
Descendente anterior	53,8	38,6	
Circunfleja	6,5	8,7	
Otros vasos	9,6	15,7	
Diámetro vaso comprometido (mm)	3 [3-3,5]	3 [2,5-3]	0,000
Longitud lesión (mm)	17 [12-21]	18 [15-30]	0,012
Número stents previos implantados			
1	89,9	80,7	0,05
2 o más	10,0	19,3	
Datos stent			
Diámetro (mm)	3,18 (0,4)	2,80 (0,3)	0,000
Longitud (mm)	20,2 (7,0)	22,0 (6,2)	0,0546
Lesiones tratadas con stent			
1	53,5	63,0	0,277
2	34,9	30,7	
3 o más	11,5	6,1	

superiores a 10% (16, 20, 21). A pesar de que reportes previos sobre la restenosis de los stent convencionales han evidenciado tasas tan altas como de 60% (22), en el presente reporte fue tan sólo de 11,7%.

En estudios similares comparativos, llevados a cabo en poblaciones de diferentes áreas geográficas, las características basales reportadas, así como los datos técnicos del procedimiento, son similares a lo que se halló en este reporte. Sin embargo, se evidenciaron algunas diferencias con lo que se informa en la literatura.

Singh y colaboradores (23), reportaron los desenlaces clínicos de la restenosis intrastent en stent liberador de fármacos versus stent convencional, y hallaron mayor prevalencia de enfermedad arterial oclusiva crónica (21% vs 14%) y cirugía de revascularización miocárdica (51% vs. 41%), como factores de riesgo asociados. Adicionalmente, se notó mayor consumo de medicamentos cardioprotectores como betabloqueadores (87% vs. 65%) y estatinas (94% vs. 71%).

Rathore y colegas (24), publicaron datos de una población japonesa en la que se describieron: características basales y angiográficas, modo de presentación de la restenosis intrastent y patrón de restenosis en un grupo de pacientes con stent convencional comparado con liberadores de sirolimus. La edad promedio fue de 67 años, siendo mayor para los pacientes con stents liberadores de sirolimus (68,6 años). La diabetes se presentó en mayor proporción en este grupo (50,4%) en comparación con los de stent convencional, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). Las lesiones fueron significativamente mayores en el grupo de stents convencionales (20,85 mm vs. 11,32 mm, $p<0,001$), con un diámetro del vaso similar. La presentación más frecuente fue la angina inestable en 16% de los casos, y de 19% en total para síndrome coronario agudo.

En nuestra población de estudio, los datos analizados evidencian que para el grupo de stent liberador de fármacos, los factores de riesgo con mayor prevalencia fueron: dislipidemia, tabaquismo previo y antecedente de angioplastia previa, los cuales tuvieron diferencias significativas. La diabetes, conocida como factor asociado a la restenosis intrastent (25), presentó una prevalencia menor a un cuarto de la población estudiada, sin encontrarse diferencias en los grupos de stents. Es probable que el hecho de tener una baja prevalencia de esta enfermedad en la población de estudio, tenga efectos en la ausencia de diferencias entre los grupos de stents, así como en la ausencia de un beneficio en los stents

liberadores de fármacos. Como hallazgo importante se evidenció que en más de la mitad de los pacientes se presentó dislipidemia, siendo 20% mayor en el grupo de stent liberador de fármacos frente al convencional. Este dato pudiera explicar de cierta manera el mayor consumo de estatinas en el grupo de stent liberador de fármacos. Adicionalmente, fármacos como ARA, clopidogrel y betabloqueadores también fueron de mayor consumo en este grupo.

De igual forma, se reporta entre 30% a 60% de restenosis intrastent en síndrome coronario agudo, tanto con stent liberador de fármacos como con stent convencional (23, 26-28). En nuestra población de estudio, las proporciones fueron mayores, pues esta manifestación se dio en 62% de los casos con stent liberador de fármacos y en casi 74% de aquellos con stent convencional, siendo la angina inestable la condición más frecuente en ambos grupos. En nuestro estudio no es posible identificar las causas que expliquen la mayor proporción de síndromes coronarios agudos en la presentación. El consumo no óptimo de la medicación, así como la pérdida en el seguimiento, pueden ser factores que hipotéticamente están implicados; en este aspecto se requiere el desarrollo de estudios posteriores. De otro lado, la restenosis intrastent se percibe como un fenómeno benigno dado por su progresión gradual (17); sin embargo, para la población de esta cohorte, la presentación de la misma pareciera darse de manera más agresiva con eventos clínicos de severidad considerable, hecho que se asocia con mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos recurrentes y restenosis severa angiográfica, como lo demuestra el estudio PRESTO (29).

Se han estudiado diferentes factores que predicen la aparición de restenosis intrastent (17, 30); entre estos, figuran: edad, género femenino, diabetes, infarto previo, angioplastia previa, longitud de las lesiones y del stent, y diámetro pequeño del vaso a tratar (31, 32). En la población analizada, los datos evidenciaron que tanto el diámetro del vaso comprometido como de los stents fue menor en el grupo de stent liberador de fármacos. Otros factores con diferencia importante fueron la longitud de la lesión y del stent como también el número de stents implantados por lesión. Es probable que estos resultados se deban a que el grupo de pacientes con stent liberador de fármacos presentaban enfermedad coronaria más severa y con lesiones más complejas, que adicionalmente pueden explicar, de cierta manera, la prevalencia de restenosis de este tipo de stent en nuestra población.

En cuanto al tipo de restenosis, pareciera ser clara la mayor prevalencia de patrón focal para los stents liberadores de medicamentos y difusa en los convencionales, demostrada por los estudios realizados al respecto. Kini y colaboradores (33) y Steinberg y su grupo (28) reportaron un patrón no focal de restenosis en más del 75% de los stents convencionales. Park y colaboradores (34) evidenciaron, por su parte, mayor proporción de restenosis focal después de la implantación de stents liberadores de fármacos en dos tercios de ellos, lo cual subsecuentemente se halló en otros reportes (14, 15, 35-37). El patrón de restenosis encontrado por nuestro equipo fue muy similar, siendo focal en 51% de los stents liberadores de fármacos y difuso en 55% (patrones II y III) de los stents convencionales.

En general, los hallazgos de nuestro estudio muestran características basales similares en los grupos analizados. Tanto los datos demográficos, los antecedentes, así como la manifestación de presentación para ambos tipos de stent, no mostraron diferencias importantes.

Las características del procedimiento y los datos técnicos del stent, muestran claramente diferencias en cuanto a las lesiones en el grupo de stent liberador de fármacos, las cuales comprometen una longitud mayor con vasos de diámetro menor, por lo que los stents implantados fueron significativamente más largos y estrechos que los convencionales. Adicionalmente, en este grupo se hizo más frecuente la implantación de dos o más stents por lesión.

En el seguimiento a un año de los pacientes con restenosis intrastent, la mortalidad por cualquiera causa fue de 3,2%; en más de 85% correspondió al grupo de stent convencional y sólo 15% al grupo con stent liberador de fármacos. Singh y colaboradores (23), reportaron los desenlaces clínicos a largo plazo de 706 pacientes con stent convencional comparados con 225 con stent liberador de fármacos. El seguimiento promedio fue de 3,2 años, con una mortalidad por cualquier causa de 8% en stent liberador de fármacos y 16% en stent convencional, sin diferencias estadísticas en el análisis no ajustado. Tanto en este reporte como en nuestro estudio, el stent convencional se asoció con mayor mortalidad en el seguimiento inicial. Este beneficio sobre la supervivencia en el grupo de stent liberador de fármacos podría explicarse, en cierta medida, por una mayor adherencia al tratamiento farmacológico en medicamentos como clopidogrel, IECA, ARA, betabloqueadores y estatinas como se evidenció en el reporte actual.

Debido a una pérdida importante en el número de pacientes para los seguimientos posteriores al primer año, en este artículo sólo se reportan los resultados de mortalidad hasta ese punto; sin embargo, se realizaron análisis complementarios a 10 años, sin encontrar diferencias significativas, observándose que en el peor escenario posible en el cual los pacientes perdidos murieran, se evidenciaría una inversión en los datos de mortalidad, siendo mayor para el grupo de stent liberador de fármacos después de 5 años.

En este artículo, igualmente, se incluyeron todos aquellos pacientes que presentaron restenosis intrastent desde 1994, fecha en la que inició el registro DREST. Para este momento y aproximadamente hasta 1998, no se implantaban stents liberadores de medicamentos, por lo que los grupos de pacientes seleccionados fueron dinámicos en el tiempo (Figura 4). A pesar de esto, se considera que las indicaciones explícitas de la implantación de cada tipo de stent no afectaron el uso del convencional como consecuencia de la introducción del liberador de fármacos; además, en las características de los pacientes que presentaron restenosis intrastent, se encontraron como factores de riesgo parte de las indicaciones de uso de un tipo de stent o el otro, por lo que se considera que son poblaciones comparables. El análisis de supervivencia se ajustó por sexo, edad y año de implantación, por lo que se cree que este factor no influyó en las diferencias evidenciadas en la mortalidad según el tipo de stent; no ocurrió así cuando se incluyó el tiempo pos-implantación, pues se determinó que la diferencia pierde significancia desde los seis meses de seguimiento.

Limitaciones

Por tratarse de un estudio de análisis retrospectivo, este puede estar sujeto a sesgo de selección. Los grupos comparativos variaron de manera importante en el número de pacientes/stents analizados, aunque las características basales fueron similares.

La población de estudio abarcó toda aquella desde el inicio del registro DREST en 1994; fue así como la utilización de los diferentes stents fue dinámica y afectó la recolección analizada, si bien, como se expuso anteriormente, en apariencia no perturbó los resultados observados.

Se tuvieron en cuenta todas las clases de stent liberadores de fármacos implantados, obviando las diferentes generaciones de los mismos, de modo que se analizaron

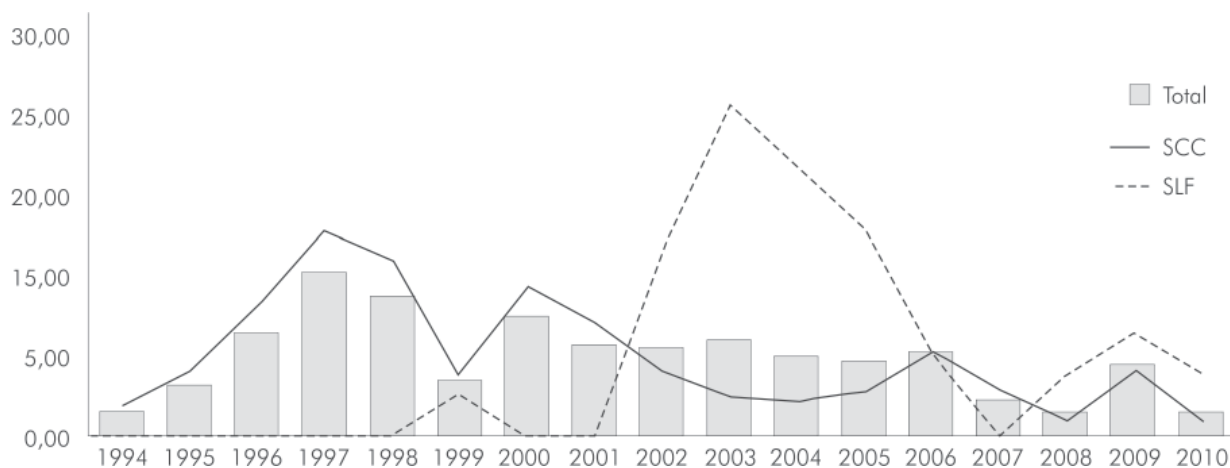


Figura 4. Tendencia del tipo de stent implantado.

como un solo grupo dado que el diseño de los stent liberadores de fármacos ha ido en constante cambio con intención de mejorar las tasas de restenosis intrastent registradas. Así pues, no se consideró en el estudio ya que escapa el propósito de comparar los dos grupos más importantes de stent; no obstante, pueden diseñarse nuevos estudios para describir este evento en la población estudiada. Tampoco se analizaron de manera separada las técnicas de implantación de los stents.

Después del primer año de seguimiento se presentó una pérdida importante en el seguimiento a pacientes, lo que limita el análisis de supervivencia a largo plazo; pese a ello se verificaron las características de los pacientes que permanecieron en el estudio y de aquellos que se perdieron del seguimiento, encontrando que no existían diferencias significativas en sus características basales, por lo que se considera que no hubo sesgo de selección determinado por los pacientes en quienes no se logró el seguimiento, lo cual no afectaría los resultados hallados.

Conclusiones

Los datos analizados en la cohorte evidencian características de restenosis intrastent similares a las publicadas en la literatura para ambos tipos de stents. La prevalencia de restenosis intrastent para el liberador de fármacos en nuestra población alcanzó el 12%, porcentaje no despreciable que genera un reto futuro en cuanto al análisis en selección de pacientes a intervenir y a la identificación de factores asociados con este evento. Se requieren estudios adicionales para establecer estas características.

Nuestros datos sugieren que la dislipidemia es un factor a tener en cuenta en la restenosis intrastent, pues ésta tuvo incluso una prevalencia mucho mayor que la diabetes para la población estudiada. El síndrome coronario agudo fue la manifestación más frecuente en nuestros pacientes en la restenosis causada por ambos tipos de stents; la prevalencia fue mayor a 60%. Este fenómeno no puede considerarse como benigno y supone un desafío clínico para la atención de este tipo de pacientes. La supervivencia al primer año de seguimiento en pacientes con restenosis intrastent, fue mayor en el grupo de stent liberador de fármacos; sin embargo, los elementos analizados sugieren que después de 5 años, los datos se invierten hacia una mayor mortalidad para este grupo.

Este reporte permite dar a conocer las diferentes características asociadas a la restenosis intrastent en un área geográfica que cuenta con poca información al respecto. Se requieren estudios futuros que permitan conocer la fisiopatología, los factores asociados a este evento y la mortalidad para esta población a largo plazo.

Bibliografía

1. Grüentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-8.
2. Sigwart U, Urban P, Golf S, et al. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1988; 78: 1121-7.
3. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberg L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
4. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 51-42.

5. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, 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.
6. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
7. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006; 354: 483-95.
8. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-54.
9. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-51.
10. Kibos A, Campeanu A, Tintoiu I. Pathophysiology of coronary artery in-stent restenosis. *Acute Card Care* 2007; 9: 111-9.
11. Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. *J Clin Pathol* 2006; 59: 232-9.
12. Yan BP, Ajani AE, Waksman R. Drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis: a clinical review. *Cardiovasc Revasc Med* 2005; 6: 38-43.
13. Jeremias A, Kirtane A. Balancing efficacy and safety of drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med* 2008; 148: 234-8.
14. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
15. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
16. Mauri L, Silbaugh TS, Wolf RE, et al. Long-term clinical outcomes after drug-eluting and bare-metal stenting in Massachusetts. *Circulation* 2008; 118: 1817-27.
17. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1897-907.
18. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18-e209.
19. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872-8.
20. Zahn R, Hamm CW, Schneider S, et al. Incidence and predictors of target vessel revascularization and clinical event rates of the sirolimus-eluting coronary stent (results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry). *Am J Cardiol* 2005; 95: 1302-8.
21. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; 109: 190-5.
22. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000; 21: 1739-49.
23. Singh IM, Filby SJ, Sakr FE, et al. Clinical outcomes of drug-eluting versus bare-metal in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 338-42.
24. Rathore S, Kinoshita Y, Terashima M, et al. A comparison of clinical presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between bare metal stents and drug eluting stents. *EuroIntervention* 2010; 5: 841-6.
25. Schofer J, Schluter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1554-9.
26. Lee MS, Pessegueiro A, Zimmer R, Jurewitz D, Tobis J. Clinical presentation of patients with in-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 401-3.
27. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151: 1260-4.
28. Steinberg DH, Gaglia MA, Jr., Pinto Slottow TL, et al. Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009; 103: 491-5.
29. Assali AR, Moustapha A, Sdringola S, et al. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). *Am J Cardiol* 2006; 98: 729-33.
30. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 2293-300.
31. Aminian A, Kabir T, Eeckhout E. Treatment of drug-eluting stent restenosis: an emerging challenge. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 108-16.
32. Kim MS, Dean LS. In-stent restenosis. *Cardiovasc Ther* 2011; 29: 190-8.
33. Kini A, Marmur JD, Dangas G, Choudhary S, Sharma SK. Angiographic patterns of in-stent restenosis and implications on subsequent revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 23-9.
34. Park CB, Hong MK, Kim YH, et al. Comparison of angiographic patterns of in-stent restenosis between sirolimus- and paclitaxel-eluting stent. *Int J Cardiol* 2007; 120: 387-90.
35. Kitahara H, Kobayashi Y, Takebayashi H, et al. Angiographic patterns of restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J* 2009; 73: 508-11.
36. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG, et al. Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2399-404.
37. Solinas E, Dangas G, Kirtane AJ, et al. Angiographic patterns of drug-eluting stent restenosis and one-year outcomes after treatment with repeated percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 102: 311-5.