

El comportamiento reestenótico previo como predictor pronóstico ante nueva implantación de *stent* convencional en distinta localización

Francisco J. Morales, Pedro Martínez-Romero, Javier Lozano, Jesús Oneto, Marisol López-Sinoga, Manuel Martínez-García, Eduardo Martínez-Morentín y Pablo González-Pérez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerto Real. Puerto Real. Cádiz. España.

Introducción y objetivos. Averiguar si, en pacientes que requieren un segundo procedimiento de implante de *stent* convencional en una nueva localización por progresión de enfermedad coronaria, la información aportada por la respuesta reestenótica frente al *stent* previo es útil para predecir la evolución.

Métodos. Se incluye a los 80 pacientes que recibieron un segundo procedimiento de implante de *stent* convencional (no farmacoactivo) sobre lesiones de novo de distinta localización de la del *stent* previo en el período 2000-2004. Se definió como evento mayor la ocurrencia de muerte, infarto no mortal o necesidad de revascularización de la lesión diana de novo (RLD).

Resultados. Al año del segundo procedimiento, los pacientes que habían evidenciado reestenosis significativa del *stent* del procedimiento previo tuvieron una incidencia de eventos mayores superior a los pacientes sin reestenosis previa (el 40,6 frente al 12,5%; $p = 0,004$). Los predictores univariantes de eventos mayores fueron la evidencia de reestenosis previa, el infarto previo, y el vaso pequeño ($\leq 2,75$ mm), aunque el único predictor independiente de eventos (regresión de Cox) fue la reestenosis previa (hazard ratio = 3,85; intervalo de confianza del 95%, 1,46-10,18; $p = 0,007$). La RLD al año fue también mayor en los pacientes con reestenosis previa (el 31,3 frente al 8,3%; $p = 0,008$), en vasos pequeños y en diabéticos, siendo predictores independientes los dos primeros.

Conclusiones. El comportamiento reestenótico frente a un *stent* previo es un potente predictor de eventos mayores en pacientes que reciben un segundo procedimiento de implante de *stent* convencional en distinta localización por progresión de su enfermedad coronaria.

Palabras clave: Angioplastia coronaria. Stent. Reestenosis. Progresión de enfermedad coronaria. Pronóstico.

Previous Restenosis As a Prognostic Indicator in New Conventional Stent Implantation at a Different Location

Introduction and objectives. The aim was to determine whether data on restenosis of a previous stent are useful for predicting outcome in patients who need to undergo a second conventional stent implantation at a different location because of coronary disease progression.

Methods. The study included 80 patients who, during 2000-2004, underwent a second conventional (i.e., not drug-eluting) stent implantation for de novo lesions at a different location to that of the previous stent. Major adverse cardiac events (MACE) were defined as death, non-fatal myocardial infarction, or the need for target lesion revascularization (TLR).

Results. One year after the second procedure, the cumulative incidence of MACE was significantly higher in patients who experienced significant restenosis of the previous stent than in those who did not (40.6% vs 12.5%, $P = .004$). Univariate predictors of MACE were: evidence of previous stent restenosis, previous myocardial infarction, and a small vessel (≤ 2.75 mm). However, the only independent predictor (Cox regression) of a MACE was previous stent restenosis (hazard ratio 3.85, 95% confidence interval, 1.46-10.18; $P = .007$). At one year, the TLR rate was also higher in patients with previous stent restenosis (31.3% vs 8.3%; $P = .008$), in those with small vessels, and in diabetics. Previous stent restenosis and a small vessel were independent predictors of TLR.

Conclusions. Restenosis of a previous stent is a strong predictor of major adverse events in patients undergoing a second conventional stent implantation at a different location because of coronary disease progression.

Key words: Coronary angioplasty. Stent. Restenosis. Coronary disease progression. Prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. F.J. Morales.
Servicio de Cardiología. Hospital Univ. Puerto Real.
Carretera Nacional IV, km 665. Puerto Real. Cádiz. España.
Correo electrónico: franjmo@wanadoo.es

Recibido el 16 de mayo de 2006.
Aceptado para su publicación el 25 de enero de 2007.

INTRODUCCIÓN

La mayor parte de la investigación sobre el seguimiento de los pacientes a los que se ha implantado un *stent* intracoronario se ha centrado en la reestenosis

ABREVIATURAS

HR: *hazard ratio*.
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
 RLD: revascularización de lesión diana.
 SC: *stent* convencional.
 SLF: *stent* liberador de fármacos.

dentro del segmento cubierto por el *stent* y en la consiguiente necesidad de revascularización de la lesión reestenótica. Sin embargo, hay pocos estudios acerca de la progresión simultánea de placas arterioscleróticas no significativas (y por tanto no tratadas) en el árbol coronario de esos mismos pacientes, y se ha comunicado una progresión de más del 20% de estenosis luminal respecto a su situación basal en un 7-20% de las placas coronarias al año^{1,2}. Se sabe que la recurrencia de los síntomas anginosos transcurrido un año o más desde el procedimiento intervencionista suele deberse a progresión de enfermedad coronaria, más que a reestenosis intra-*stent*^{3,4}. Nosotros hipotetizamos que es posible que la mayor o menor respuesta hiperplásica neointimal inducida por el *stent* previo tienda a repetirse en otras localizaciones al ser implantado ulteriormente un nuevo *stent* al mismo paciente, sin que hayamos encontrado en la literatura científica una respuesta concreta y específica al respecto. Por ello, en el presente estudio, nuestro interés se ha focalizado en conocer si, en pacientes que reciben revascularizaciones percutáneas sucesivas por progresión de su enfermedad coronaria, la información aportada por el comportamiento individual ante el *stent* previo pueda servir para predecir la evolución tras implantar un nuevo *stent* en otra localización.

MÉTODOS

En el período 2000-2004 se realizaron 1.207 procedimientos de revascularización mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en nuestra unidad. Entre ellos, se recogieron y analizaron todos los casos de pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: haber recibido un implante de *stent* en los meses o años previos y precisar posteriormente un nuevo procedimiento de ICP sobre una o más lesiones significativas de novo (estenosis > 50%) con la utilización de *stents* convencionales (SC). Se excluyó a los pacientes que fueron revascularizados con un *stent* liberador de fármacos (SLF), a los pacientes que tan sólo presentaran reestenosis significativa intra-*stent* (sin aparición de lesiones significativas de novo), y a aquellos cuyas nuevas lesiones hubiesen aparecido en segmentos próximos al *stent* (en los 5 mm proximal y distal al mismo) o previamente dilatados con balón, con el propósito de no confundir lesiones de novo con lesiones reestenóticas. Así, se incluyó finalmente en el estudio a 80 pacientes.

Definiciones y variables analizadas

La información del seguimiento clínico, considerado a partir del segundo procedimiento de revascularización mediante ICP, se obtuvo de las revisiones programadas a los 1, 6 y 12 meses de dicho procedimiento, de la historia clínica, de la base de datos informatizada en formato digital de toda la población de nuestra área hospitalaria, y de contacto telefónico con todos los pacientes incluidos (o bien con sus familiares). Los datos referentes a los procedimientos intervencionistas se obtuvieron de los informes clínicos y la revisión angiográfica de los procedimientos, considerando como reestenosis una estenosis angiográfica > 50% (reestenosis binaria) en el segmento cubierto por el *stent* o en sus márgenes en el seguimiento.

Se definió como evento cardíaco mayor a la ocurrencia en el seguimiento de alguno de los siguientes acontecimientos: muerte cardíaca, infarto de miocardio no fatal o revascularización de la lesión diana tratada con *stent* en el segundo procedimiento (RLD), ya fuera mediante cirugía o a través de un nuevo ICP. Se consideraron muertes cardíacas las muertes súbitas por infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca. Se consideró infarto de miocardio en el seguimiento a la ocurrencia de dolor típico prolongado junto con la aparición de nuevas ondas Q o elevación de la isoenzima MB de la creatinina (CK-MB) a más del doble del límite superior de la normalidad. La indicación de realización de una nueva coronariografía se realizó por los clínicos responsables de cada paciente sobre la base de la aparición de angina o criterios de isquemia inducible en el seguimiento, y la decisión de revascularizar se efectuó según el criterio del operador.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y fueron comparadas con el test de la t de Student, mientras que las variables categóricas o dicotómicas se expresan como porcentajes y se compararon mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher. El análisis de la supervivencia libre de eventos cardíacos mayores se realizó con el método de Kaplan-Meier, y se aplicó el test de rangos logarítmicos (*log-rank*) para valorar las diferencias de supervivencia libre de eventos entre los grupos. En los pacientes que tuvieron dos o más eventos del objetivo compuesto se consideró el tiempo hasta el primer evento.

En el análisis univariable se investigó la posible asociación de cada una de las variables en estudio respecto a cada variable dependiente (eventos mayores y RLD). El análisis multivariable para identificar los predictores independientes de eventos mayores y de necesidad de RLD se realizó mediante el método de regresión de Cox, y se incluyeron las variables que re-

TABLA 1. Características basales clínicas, angiográficas y relacionadas con el procedimiento

	Global (n = 80)	Grupo A (con reestenosis previa) (n = 32)	Grupo B (sin reestenosis previa) (n = 48)	p
Edad, años, media ± DE	62,9 ± 9,9	64,2 ± 8,5	61,9 ± 10,7	0,32 NS
Sexo femenino	27 (33,8%)	46,9%	25,0%	0,04
Diabetes mellitus	34 (42,5%)	59,4%	31,3%	0,01
DMID	15 (18,8%)	25,0%	14,6%	0,24 NS
Hipertensión arterial	45 (56,3%)	50,0%	60,4%	0,36 NS
Hiperlipemia	55 (68,8%)	68,8%	68,8%	1,00 NS
Tabaquismo	25 (31,3%)	25,0%	35,4%	0,32 NS
Infarto previo	29 (36,3%)	43,8%	31,3%	0,26 NS
Cirugía previa	4 (5%)	0%	8,3%	0,17 NS
Presentación clínica				
Angina estable	33 (41,3%)	46,9%	37,5%	0,69 NS
SCASEST	42 (52,5%)	46,9%	56,3%	
SCAEST	5 (6,3%)	6,3%	6,3%	
Enfermedad 2-3 vasos	33 (41,3%)	50,0%	35,4%	0,19 NS
Fracción de eyección (%), media ± DE	61,4 ± 12,0%	62,1 ± 12,2%	60,9 ± 12,0	0,67 NS
Localización DA	25 (31,3%)	46,9%	20,8%	0,01
Abciximab	11 (13,8%)	12,5%	14,6%	0,79 NS
Lesiones complejas (B2/C)	37 (46,3%)	46,9%	45,8%	0,93 NS
N.º de <i>stents</i> /paciente, media ± DE	1,40 ± 0,67	1,38 ± 0,61	1,42 ± 0,71	0,79 NS
N.º de <i>stents</i> /lesión, media ± DE	1,14 ± 0,35	1,13 ± 0,32	1,15 ± 0,38	0,80 NS
Diámetro del <i>stent</i> (mm), media ± DE	2,91 ± 0,47	2,82 ± 0,39	2,96 ± 0,51	0,18 NS
Diámetro del <i>stent</i> ≤ 2,75 mm	39 (48,8%)	53,1%	45,8%	0,52 NS
«Longitud total <i>stentada</i> » (mm), media ± DE	20,36 ± 9,53	18,72 ± 8,0	21,46 ± 10,37	0,21 NS
«Longitud total <i>stentada</i> » ≥ 25 mm	17 (21,3%)	21,9%	20,8%	0,91 NS

DA: arteria descendente anterior; DE: desviación estándar; diámetro: diámetro del *stent*; DMID: diabetes mellitus insulino-dependiente; NS: no significativo; SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

sultaron significativas ($p < 0,05$) en el análisis univariante, así como la diabetes (como variable potencialmente de confusión), y se aplicó el método hacia atrás en pasos sucesivos con valores de F para entrada y salida de 0,05 y 0,10, respectivamente. Los coeficientes estimados fueron expresados como *hazard ratio* (HR), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Se utilizó el software SPSS 11.0 (Chicago, Illinois), y se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características basales clínicas, angiográficas y relacionadas con el procedimiento de ICP acerca de los 80 pacientes incluidos se muestran en la tabla 1. El tiempo transcurrido desde el procedimiento previo de implante de SC hasta el actual fue de 19 ± 13 meses. De los 80 pacientes, en 32 pacientes (grupo A) se apreciaba una reestenosis significativa $\geq 50\%$ del *stent* previo (del primer procedimiento) junto con la progresión de enfermedad coronaria; dicha reestenosis era focal en 12 pacientes y difusa en los otros 20. Estos 32 pacientes precisaron revascularización en el mismo procedimiento, tanto de las lesiones reestenóticas (en 20 pacientes con SC intra-*stent*, y en el resto con ba-

lón) como de las lesiones de novo. Los restantes 48 pacientes (grupo B) sólo presentaban progresión de enfermedad coronaria, sin reestenosis del *stent* del primer procedimiento previo, y fueron tratados con implante de SC en nueva localización.

Se trataron 94 lesiones de novo en los 80 pacientes, implantándose una media de 1,4 *stents*/paciente, con un diámetro medio de *stent* de $2,9 \pm 0,4$ mm, una longitud total de *stents* de 20 ± 9 mm (rango, 8-61 mm), y con un 46% de lesiones complejas (tipo B2/C). En total se implantaron 112 SC en los 80 pacientes, con la siguiente distribución: 26 en la arteria descendente anterior, 35 en la coronaria derecha, 29 en la circunfleja, 2 en la bisectriz, una en la safena y una en el tronco común izquierdo. El procedimiento fue realizado con éxito en todos los pacientes ($< 20\%$ de estenosis residual con flujo TIMI 3), y a los pacientes se les prescribió antiagregación plaquetaria con aspirina indefinidamente y clopidogrel durante al menos un mes.

Evolución clínica a un año

Se consiguió información completa sobre el seguimiento a los 12 meses en los 80 pacientes. La incidencia de eventos mayores en términos de muerte, infarto no fatal o necesidad de RLD al año de seguimiento fue

TABLA 2. Eventos mayores al año de seguimiento

	Grupo A (con reestenosis previa) (n = 32)	Grupo B (ausencia de reestenosis previa) (n = 48)	p
Muerte	2 (6,3%)	2 (4,2%)	0,53 NS
Infarto no mortal	5 (15,6%)	1 (2,1%)	0,03
Revascularización de la lesión diana*	10 (31,3%)	4 (8,3%)	0,008
Eventos mayores	13 (40,6%)	6 (12,5%)	0,004

NS: no significativo; RLD: revascularización de la lesión diana.

*Se incluyen 4 pacientes del grupo A y 1 del grupo B que presentaron infarto no mortal y fueron sometidos luego a RLD.

de un 40,6% (13/32) en el grupo que mostraba reestenosis de *stent* en localización previa (grupo A), frente al 12,5% (6/48) en el grupo que no evidenciaba reestenosis de *stent* previo (grupo B), con diferencias ampliamente significativas ($\chi^2 = 8,38$; $p = 0,004$). Los eventos mayores al año de seguimiento se expresan en la tabla 2. Ocurrieron 4 muertes (todas cardíacas) en el año siguiente al procedimiento de ICP, 2 correspondientes al grupo A (uno por muerte súbita y uno por infarto agudo mortal), y otras 2 al grupo B (uno por muerte súbita y otro por edema agudo de pulmón). Ocurrieron 5 infartos de miocardio no mortales en el grupo A, y uno en el grupo B, con diferencias significativas (el 15,6 frente al 2,1%; $p = 0,03$). Todos estos pacientes que presentaron un infarto no mortal recibieron una coronariografía y una nueva revascularización, a excepción de un paciente del grupo A por negativa del paciente, apreciándose en todos ellos una reestenosis

significativa de los *stents* del segundo procedimiento, la cual se acompañaba en 2 pacientes de una reestenosis por segunda vez del *stent* del primer procedimiento. Precisaron también revascularización sobre la lesión diana por reaparición de angina o por isquemia inducible (sin presentar infarto) otros 6 y 3 pacientes en los grupos A y B, respectivamente.

De esta manera, en total precisó RLD al año un total de 14 pacientes, de los cuales 10 correspondían al grupo A y 4 al grupo B (el 31,3 frente al 8,3% en los grupos A y B, respectivamente; $p = 0,008$). De los 10 pacientes del grupo A, la mitad presentaba sólo reestenosis del *stent* de la lesión diana, y la otra mitad presentaba además una segunda reestenosis del *stent* que había sido implantado en el procedimiento previo en otra localización (y que había sido tratada mediante SC intra-*stent* o balón en el segundo procedimiento).

El análisis de supervivencia mostró que los pacientes del grupo A (59,4%) tuvieron al año una menor supervivencia libre de eventos que los del grupo B (87,5%), con diferencias claramente significativas (test de rangos logarítmicos, 9,27; $p = 0,002$). En la figura 1 se muestran las curvas de supervivencia libre de eventos mayores al año.

Predictores de eventos mayores y de revascularización de la lesión diana

En el análisis univariable se estudiaron los parámetros clínicos, angiográficos y relacionados con el procedimiento que se reflejan en la tabla 3. En dicho análisis univariable se asociaron con una mayor inci-

Fig. 1. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos mayores (muerte, infarto no fatal o revascularización de vaso diana) tras el segundo procedimiento para el grupo A (pacientes con evidencia de reestenosis significativa del *stent* del procedimiento previo) y el grupo B (sin reestenosis del *stent* previo).

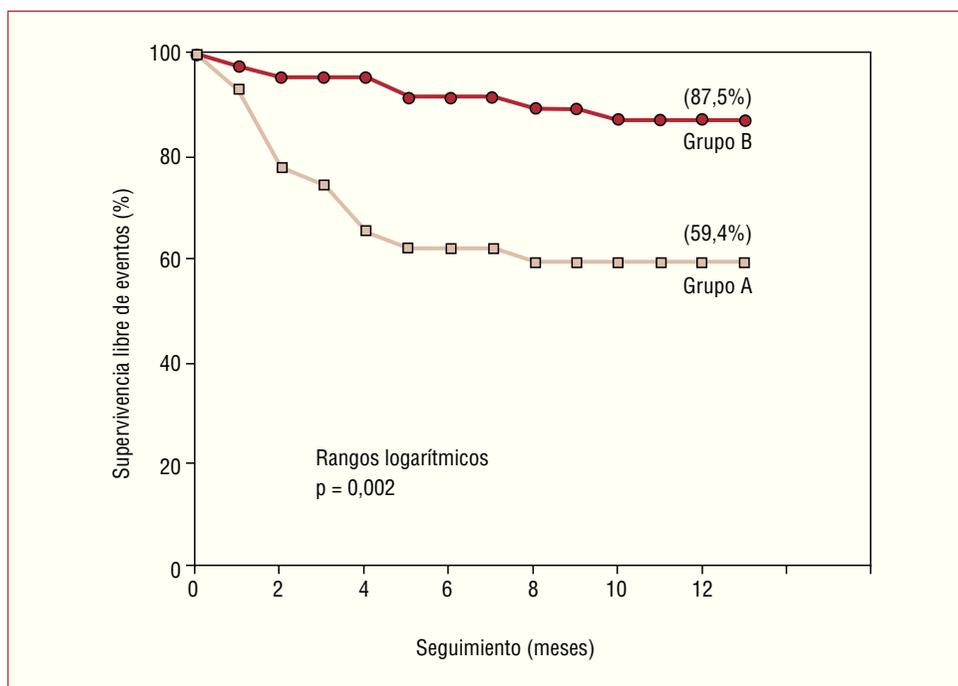


TABLA 3. Análisis univariable. Variables predictoras de eventos mayores y de revascularización de lesión diana

Variable	Eventos mayores		Revascularización de la lesión diana	
	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p
Edad	1,04 (0,98-1,09)	0,13 NS	1,02 (0,96-1,07)	0,52 NS
Sexo masculino	1,11 (0,42-2,92)	0,83 NS	0,69 (0,24-1,97)	0,48 NS
Diabetes mellitus	2,06 (0,83-5,11)	0,11 NS	2,90 (1,02-9,16)	0,03
Hipertensión arterial	1,32 (0,52-3,37)	0,55 NS	0,35 (0,10-1,27)	0,10 NS
Hiperlipemia	1,01 (0,38-2,64)	0,99 NS	1,16 (0,37-3,72)	0,79 NS
Tabaquismo	1,03 (0,39-2,70)	0,96 NS	1,23 (0,41-3,67)	0,71 NS
Infarto previo	2,69 (1,08-6,69)	0,03	2,62 (0,91-7,55)	0,06 NS
Angina estable	1,71 (0,70-4,22)	0,23 NS	2,06 (0,72-5,97)	0,17 NS
Enfermedad de 2-3 vasos	1,05 (0,42-2,61)	0,92 NS	1,44 (0,50-4,11)	0,49 NS
Fracción de eyección	0,97 (0,94-1,01)	0,09 NS	0,99 (0,95-1,03)	0,54 NS
Presencia reestenosis previa	3,95 (1,50-10,42)	0,003	4,59 (1,43-14,68)	0,005
Localización DA	0,54 (0,18-1,62)	0,26 NS	0,55 (0,15-1,96)	0,35 NS
Lesiones complejas (B2/C)	1,58 (0,62-4,01)	0,33 NS	1,67 (0,56-4,97)	0,36 NS
N.º de <i>stents</i> /paciente	0,89 (0,43-1,81)	0,74 NS	0,53 (0,18-1,59)	0,25 NS
Diámetro del <i>stent</i> ≤ 2,75 mm	2,59 (1,02-6,82)	0,04	3,00 (1,03-9,59)	0,03
«Longitud total stentada» ≥ 25 mm	1,53 (0,44-5,24)	0,54 NS	1,73 (0,39-7,74)	0,47 NS

DA: arteria descendente anterior; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; longitud: NS: no significativo; RLD: revascularización lesión diana.

TABLA 4. Análisis de regresión multivariable (Cox). Predictores de eventos mayores y de revascularización de lesión diana (incluyendo los factores significativos en el análisis univariable respectivo, y la diabetes)

Variable	Eventos mayores		Revascularización de la lesión diana	
	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p
Presencia de reestenosis previa	3,85 (1,46-10,18)	0,007	4,46 (1,39-14,29)	0,01
Diámetro del <i>stent</i> ≤ 2,75 mm	2,49 (0,98-6,57)	0,055 NS	2,88 (1,08-9,21)	0,04
Diabetes	1,42 (0,53-3,79)	0,40 NS	1,31 (0,42-4,10)	0,64 NS
Infarto previo*	2,26 (0,89-5,75)	0,09 NS	–	–

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa; RLD: revascularización lesión diana.

*El infarto previo no fue incluido en el análisis multivariable de predicción de RLD, al no alcanzar significación estadística en el análisis univariable.

dencia al año de eventos mayores la evidencia de reestenosis del *stent* previo, el antecedente de infarto, y el vaso pequeño (*stent* requerido ≤ 2,75 mm). En el análisis de regresión múltiple de Cox se introdujeron estas 3 variables, así como la diabetes, como variable potencialmente de confusión. El único predictor independiente de eventos mayores fue la reestenosis del *stent* previo (*hazard ratio* [HR] = 3,85; IC del 95%, 1,46-10,18; p = 0,007), rozando la significación el vaso pequeño (tabla 4).

Por otro lado, se asociaron con una mayor necesidad de RLD al año la evidencia de reestenosis del *stent* previo, la diabetes y el vaso pequeño, aunque en el análisis multivariable los únicos predictores independientes de RLD fueron la reestenosis del *stent* previo y el vaso pequeño. Los resultados de estos análisis univariable y multivariables se exponen en las tablas 3 y 4.

Dado que la evidencia de reestenosis del *stent* previo era significativamente más frecuente en pacientes diabéticos, se forzó un modelo de predicción de eventos mayores con sólo dos variables, reestenosis previa

(como variable de interés) y diabetes (como variable de ajuste), resultando unas *hazard ratio* correspondientes similares a las del modelo previo (HR = 3,95; IC del 95%, 1,50-10,42; p = 0,006 y HR = 1,48; IC del 95%, 0,58-3,80; p = 0,41, respectivamente). Asimismo, se investigó la interrelación entre la reestenosis previa y la diabetes (variable potencialmente de confusión) mediante la repetición del análisis de regresión de Cox, pero excluyendo la variable reestenosis previa. Sin embargo, la diabetes tampoco demostró en este modelo una influencia independiente en la predicción de eventos mayores (HR = 2,11; IC del 95%, 0,84-5,26; p = 0,11).

DISCUSIÓN

En el presente estudio confirmamos la hipótesis de que, en caso de progresión de enfermedad coronaria en pacientes que previamente habían recibido el implante de un *stent*, la presencia o ausencia de reestenosis de dicho *stent* previo ayuda a predecir la evolución

tras implante de otro *stent* de nueva localización. Nuestros resultados indican que los pacientes con reestenosis previa a los que se implanta un SC en nueva localización constituyen un grupo de alto riesgo de presentar eventos mayores al año de seguimiento, con una incidencia de infarto y necesidad de RLD considerablemente superior a la de los pacientes que reciben un nuevo procedimiento de ICP y no muestran reestenosis del *stent* previo.

La progresión de enfermedad coronaria constituye la principal causa de recurrencia de clínica anginosa transcurrido un año desde el ICP, y esta progresión se ha asociado con factores de riesgo cardiovascular clásicos, especialmente la diabetes³, así como la elevación de parámetros inflamatorios como la proteína C reactiva². En nuestra experiencia sobre una serie de 1.207 pacientes (diabéticos y no diabéticos) revascularizados en un período de 5 años, 80 pacientes (6%) requirieron un segundo ICP por aparición de lesiones significativas de novo, tras un primer procedimiento realizado una media de 19 meses antes. Loufti et al⁴ encontraron en una serie de pacientes diabéticos que recibieron el implante de un *stent* que un 9% requirió revascularización percutánea por progresión de su enfermedad coronaria tras 14 meses de seguimiento medio.

Numerosos factores han sido relacionados con una mayor incidencia de reestenosis tras la implantación de una endoprótesis coronaria, tales como factores clínicos, genéticos, angiográficos y relacionados con el procedimiento. Entre dichos factores, algunos lo han demostrado de forma consistente en múltiples estudios, como es el caso de la diabetes mellitus^{5,6}, las lesiones largas⁷ y el diámetro pequeño del vaso^{8,9}, aunque también se ha descrito su asociación con determinadas localizaciones^{5,10} (ostiales, en la descendente anterior y en injertos de safena), con las oclusiones crónicas¹¹ y con las lesiones reestenóticas¹², junto con otras variables. Los vasos de pequeño tamaño han mostrado en diversos estudios una mayor predisposición a la reestenosis y la subsiguiente necesidad de RLD^{8,9}, probablemente por tener menor capacidad para acomodar el crecimiento de la neoíntima a su menor calibre. En nuestro estudio encontramos que implantar un *stent* de diámetro $\leq 2,75$ mm predijo de forma independiente una mayor incidencia de RLD, mientras que su capacidad predictora de eventos mayores se mostró en el límite de la significación en el análisis multivariable. La diabetes mellitus es el factor predictivo clínico de reestenosis más descrito habitualmente^{5,6}, debido a una respuesta hiperplásica mayor, lo cual concuerda con nuestros hallazgos que la asocian con una mayor necesidad de RLD al año en el análisis univariable, aunque sin conseguir ser predictora independiente en el análisis multivariable. La longitud del *stent* no mostró valor predictivo de RLD en nuestro estudio, lo que podría deberse a un tamaño de muestra más reducido que en otros estudios.

Es conocido que el tratamiento de una lesión reestenótica con balón o con *stent* intra-*stent* provoca con frecuencia una recidiva de la reestenosis en la misma lesión¹³. Sin embargo, poco se conoce acerca de si el comportamiento reestenótico tiende a repetirse en un futuro en otras localizaciones o no, en caso de que progrese la enfermedad coronaria. Nuestros resultados apoyan esta hipótesis en sentido afirmativo, y en nuestra serie de pacientes revascularizados por segunda ocasión a causa de progresión de enfermedad encontramos que el único predictor independiente de eventos mayores y el principal predictor independiente de RLD fue la presencia de reestenosis significativa del *stent* implantado previamente en otra localización. En los pacientes con reestenosis del *stent* previo, la tasa de muerte, infarto no mortal o RLD fue de un 40% al año del segundo procedimiento, y ello a expensas fundamentalmente de la necesidad de nueva RLD (es decir, de la lesión diana de novo tratada en el segundo procedimiento), y en menor grado, de una mayor incidencia de infartos de miocardio. Por tanto, y aunque no realizamos angiografía sistemática en el seguimiento a todos los pacientes, la peor evolución de estos pacientes estaría justificada fundamentalmente por una reestenosis del *stent* de novo del segundo procedimiento, a la que se uniría en un buen porcentaje de casos (aproximadamente la mitad, en nuestra serie) una segunda reestenosis del *stent* del primer procedimiento en otra localización. Esta reestenosis en al menos dos localizaciones podría ser un desencadenante de eventos cardiacos, al reducirse la posibilidad de ofrecer circulación colateral a los territorios isquémicos respecto a la situación de ausencia de reestenosis o de reestenosis en una sola localización.

El principal hallazgo de nuestro estudio consiste en señalar que, en los casos que van a ser revascularizados mediante ICP por segunda ocasión por aparición de lesiones de novo, resulta de gran utilidad la información proporcionada por la respuesta reestenótica ante un *stent* previo, ya que excede de la que ofrecen otros factores clásicos como la diabetes, las lesiones largas o la complejidad de la lesión. Tan sólo ofrecería información adicional el tamaño del vaso tratado. Todo ello indica que, aparte de las características «locales» propias de cada lesión, podría haber una predisposición individual a la reestenosis que justifique la tendencia a la reestenosis repetida en algunos pacientes y en otros no. La explicación a este fenómeno podría estar en factores genéticos, y algunos autores han señalado una asociación entre reestenosis y determinados genotipos de la enzima de conversión de la angiotensina¹⁴ o de la glucoproteína IIIA plaquetaria¹⁵. En esta línea se ha diseñado un ambicioso estudio que incluirá a más de 300 pacientes con implante de *stent* y que intentará comprender los determinantes genéticos implicados en la respuesta al daño vascular¹⁶.

Aunque la reciente introducción de los SLF ha supuesto una notable reducción en las tasas de reestenosis en casi todos los subgrupos de pacientes y lesiones¹⁷⁻²⁰, su mayor coste justifica que en muchos sistemas de salud se estén introduciendo progresivamente. En la actualidad, el cardiólogo intervencionista se ve en el dilema de seleccionar a los pacientes a los que se les implanta un SLF o un SC, sobre la base de criterios de coste-efectividad. En nuestro país se ha realizado un estudio económico reciente²¹ que concluye que el precio «neutro» de un SLF (precio que supone un equilibrio entre su mayor coste y el ahorro por evitar una nueva revascularización por reestenosis) estaría en función del precio de un SC, y se aplicaría una fórmula para calcular dicho precio «neutro». Por otro lado, se ha publicado²² que la implantación de un SLF en una lesión es coste-efectiva cuando la tasa de RLD esperable para dicha lesión con un SC sea superior al 12%, y que se ahorran costes si es superior al 20%. En nuestro estudio con SC, los pacientes con reestenosis de *stent* previo superaban dicha tasa muy ampliamente (31%), mientras que en los pacientes sin reestenosis previa era de un 8%, por lo que en estos últimos la implantación de un SC podría tener una relación favorable entre efectividad y coste.

Aplicabilidad clínica

Desde un punto de vista práctico, en aquellos pacientes en los que se realiza un segundo procedimiento de ICP por progresión de enfermedad coronaria, la información aportada por el comportamiento ante el *stent* previo puede constituir una herramienta útil en la toma de decisión acerca del tipo de *stent* que se va a implantar. Así, los hallazgos de nuestro estudio nos inducen a indicar la implantación de SLF a todos los pacientes con lesiones significativas de novo y evidencia de reestenosis de *stent* previo, independientemente de otros factores predictivos de reestenosis, como la diabetes o las características de la lesión. Por el contrario, en los pacientes que no muestren reestenosis del SC previo, parece razonable la implantación de un nuevo SC, especialmente si se implanta en un vaso de más de 2,75 mm. De todas formas, no se debe olvidar en el proceso de toma de decisión la importancia de los otros factores predictivos «clásicos» de reestenosis. Sería aconsejable la ejecución de estudios prospectivos más amplios para confirmar nuestros hallazgos, y creemos especialmente interesante la realización de un estudio multicéntrico que permitiese corroborar la hipótesis de la posible existencia de una predisposición individual a la reestenosis.

Limitaciones

Entre las limitaciones del estudio se encuentran que es un estudio retrospectivo y que sólo se realizó coro-

nariografía en el seguimiento por criterios clínicos de isquemia espontánea o inducible, y no de forma sistemática. El tamaño modesto de la muestra puede haber restado valor predictivo a algunas variables. Los grupos con y sin reestenosis de *stent* previo eran comparables, excepto en lo referente a una mayor incidencia de diabetes, sexo femenino, e implantación del *stent* de novo en la arteria descendente anterior en el grupo de reestenosis del *stent* previo, y esto podría indicar un mayor riesgo a priori en este grupo. Sin embargo, ninguno de estos factores se asoció en el seguimiento a una mayor incidencia de eventos y RLD, a excepción de la diabetes, la cual se asoció a una mayor tasa de RLD en el análisis univariable, aunque no en el análisis multivariable ajustado. Finalmente, conviene recordar que estos resultados no son aplicables a pacientes que son revascularizados con SLF. La posibilidad de que los SLF sean capaces de mejorar el pronóstico de los pacientes con predisposición a reestenosis sucesivas debería ser confirmada en próximos estudios.

CONCLUSIONES

En los pacientes que reciben un segundo procedimiento de implante de SC por progresión de enfermedad coronaria, la evidencia de reestenosis del *stent* previo se asocia con una elevada incidencia de eventos mayores, incluida la RLD, y muestra un valor pronóstico independiente y superior al resto de variables analizadas. Por el contrario, la ausencia de reestenosis del SC previo se asocia a una evolución favorable en caso de precisar un nuevo SC. Esta información puede ser útil en la toma de decisión acerca del tipo de *stent* (SC o SLF) que se debe elegir en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Giedd KN, Bergmann SR. Myocardial perfusion imaging following percutaneous coronary intervention: the importance of restenosis, disease progression, and directed reintervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:328-36.
- Skowasch D, Jabs A, Andrié R, Luderitz B, Bauriedel G. Progression of native coronary plaques and in-stent restenosis are associated and predicted by increased pre-procedural C reactive protein. *Heart.* 2005;91:535-6.
- Rozenman Y, Sapoznikov V, Gotsman MS. Restenosis and progression of coronary disease after balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus. *Clin Cardiol.* 2000;23:890-4.
- Loufti M, Mulvihill NT, Boccalatte M, Farah B, Fajadet J, Marco J. Impact of restenosis and disease progression on clinical outcome after multivessel stenting in diabetic patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58:451-4.
- Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1428-36.
- Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Datler LF, Butcher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1997;95:1366-9.

7. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol.* 1999;83:1617-22.
8. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation.* 1998;98:1875-80.
9. Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Blengino S, et al. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1610-8.
10. Heidland UE, Heintzen MP, Michel CJ, Strauer BE. Risk factors for the development of restenosis following stent implantation of venous bypass grafts. *Heart.* 2001;85:312-7.
11. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, et al. Stenting in chronic coronary occlusion (SICO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1444-51.
12. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation.* 1999;100:1872-8.
13. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, López-Mínguez JR, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:796-805.
14. Guarda E, Fajuri A, Marchant E, Martínez A, Jalil J, Illanes G, et al. El genotipo D/D del gen de la enzima convertidora de la angiotensina como factor de riesgo de reestenosis post-stent coronario. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:475-80.
15. Kastrati A, Schomig A, Seyfarth M, Koch W, Elezi S, Bottiger C, et al. P1A polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk for restenosis after coronary stent placement. *Circulation.* 1999;99:1005-10.
16. Ganesh SK, Skelding KA, Mehta L, O'Neill K, Joo J, Zheng G, et al. Rationale and study design of the CardioGene study: genomics of in-stent restenosis. *Pharmacogenomics.* 2004;5:952-1004.
17. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, 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.
18. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation.* 2005;112:2175-83.
19. De la Torre Hernández JM, Sainz-Laso F, Ruisánchez C, Zueco J, Figueroa A, Colman T. Tratamiento de lesiones con alto riesgo de reestenosis. Estudio comparativo en 300 pacientes del *stent* liberador de rapamicina, el *stent* con polímero liberador de paclitaxel y el *stent* convencional. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:262-9.
20. Berenguer A, Mainar V, Bordes P, Valencia J, Gómez S. Utilidad de los *stents* recubiertos de rapamicina en pacientes diabéticos con lesiones coronarias complejas. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:117-24.
21. Oliva G, Espallargues M, Pons JM. *Stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos: revisión sistemática del beneficio y estimación del impacto presupuestario. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:617-28.
22. Greenberg D, Bakhai A, Cohen DJ. Can we afford to eliminate restenosis? Can we afford not to? *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:513-8.