

Artículo original

Incidencia y predictores de la reestenosis recurrente tras angioplastia con balón farmacoactivo en reestenosis de *stents* farmacoactivos: proyecto cooperativo ICARUS



Salvatore Cassese^{a,*}, Bo Xu^b, Seiji Habara^c, Harald Rittger^d, Robert A. Byrne^a, Matthias Waliszewski^e, María José Pérez-Vizcayno^f, Runlin Gao^b, Adnan Kastrati^{a,g} y Fernando Alfonso^h

^a Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Múnich, Alemania

^b National Center for Cardiovascular Diseases, Fu Wai Hospital, Beijing, China

^c Department of Cardiology, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japón

^d Medizinische Klinik I, Klinikum Fürth, Fürth, Alemania

^e Medical Scientific Affairs, B. Braun Vascular Systems, Berlín, Alemania

^f Fundación Interhospitalaria de Investigación Cardiovascular, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

^g German Centre for Cardiovascular Research (Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung, DZHK), partner site Munich Heart Alliance, Múnich, Alemania

^h Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2017

Aceptado el 25 de julio de 2017

On-line el 14 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Angiografía
Enfermedad coronaria
Balón farmacoactivo
Stent farmacoactivo
Reestenosis

RESUMEN

Introducción y objetivos: No se ha estudiado bien la incidencia y los predictores de la reestenosis recurrente tras angioplastia con balón farmacoactivo (BFA) en reestenosis de *stents* farmacoactivos (SFA). Nuestro objetivo es analizar la incidencia y los predictores de la reestenosis recurrente en los estudios aleatorizados en que se utilizaron BFA para el tratamiento de la reestenosis del SFA.

Métodos: Los datos clínicos y anatómicos de los pacientes incluidos en 6 estudios aleatorizados sobre BFA para el tratamiento de reestenosis de SFA se analizaron en conjunto. Se asignó a todos los pacientes incluidos en este análisis a tratamiento con el BFA de paclitaxel SeQuent Please (B Braun; Melsungen, Alemania). El análisis se centró en los pacientes que tenían seguimiento angiográfico a los 6-9 meses. Se evaluó tanto la incidencia de reestenosis (definida como estenosis $\geq 50\%$ del diámetro luminal en el análisis por segmento durante el seguimiento angiográfico tardío) como sus predictores clínicos y angiográficos.

Resultados: Los datos de 546 pacientes se incluyeron en una única base de datos. De 484 pacientes (88,6%), con un total de 518 lesiones tratadas, se disponía de seguimiento angiográfico tardío, y se detectó recurrencia de reestenosis en 101 pacientes (20,8%). En el análisis multivariable, la longitud de la lesión (por cada incremento de 5 mm, OR = 1,58; IC95%, 1,10-2,26; $p = 0,012$) y el tamaño del vaso (por cada reducción de 0,5 mm, OR = 1,42; IC95%, 1,12-1,79; $p = 0,003$) se asociaron de manera independiente con la recurrencia de reestenosis.

Conclusiones: Este estudio, el mayor disponible de pacientes tratados con BFA por reestenosis de SFA con seguimiento angiográfico tardío, demuestra que la recurrencia de reestenosis se produce en 1 de cada 5 de estos pacientes. Los predictores de la reestenosis recurrente son la longitud de la lesión y el tamaño del vaso. © 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Incidencia and predictors of reCurrent restenosis after drug-coated balloon Angioplasty for Restenosis of a drUG-eluting Stent: The ICARUS Cooperation

ABSTRACT

Introduction and objectives: The incidence and predictors of recurrent restenosis after drug-coated balloon (DCB) angioplasty for drug-eluting stent (DES) restenosis remain poorly studied. We sought to evaluate the incidence and predictors of recurrent restenosis among participants in randomized controlled trials receiving DCB angioplasty for DES restenosis.

Methods: The clinical and lesion data of individuals enrolled in 6 randomized controlled trials of DCB angioplasty for DES restenosis were pooled. All patients included in this report were assigned to receive paclitaxel-coated balloon angioplasty with the SeQuent Please DCB (B Braun, Melsungen, Germany). The current analysis focused on participants with available follow-up angiography at 6 to 9 months. The incidence of recurrent restenosis, defined as diameter restenosis $\geq 50\%$ in the in-segment area at follow-up angiography, and its clinical and angiographic predictors were evaluated.

Keywords:

Angiography
Coronary artery disease
Drug-coated balloon
Drug-eluting stent
Restenosis

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2018.01.027>

* Autor para correspondencia: Technische Universität München, Lazarettstrasse 36, 80636 Múnich, Alemania.
Correo electrónico: cassese@dhm.mhn.de (S. Cassese).

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2017.07.034>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results: A total of 546 patients were combined in a single dataset. Angiographic follow-up at 6 to 9 months was available for 484 patients (88.6%) with 518 treated lesions. Recurrent restenosis was detected in 101 (20.8%) patients. On multivariable analysis, lesion length (OR, 1.58; 95%CI, 1.10-2.26; $P = .012$ for 5 mm increase) and vessel size (OR, 1.42; 95%, 1.12-1.79; $P = .003$ for 0.5 mm reduction) were independently associated with recurrent restenosis.

Conclusions: In the largest cohort to date of individuals with angiographic surveillance after DCB angioplasty for DES restenosis, we demonstrated that recurrent restenosis occurs in approximately 1 out of 5 patients. Predictors of recurrent restenosis are increased lesion length and small vessel size.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

BFA: balón farmacoactivo

SFA: *stent* farmacoactivo

INTRODUCCIÓN

Los *stents* farmacoactivos (SFA) contemporáneos han reducido notablemente la necesidad de reintervenciones en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento y los SFA de primera generación. Sin embargo, la aparición de reestenosis como consecuencia de la proliferación neointimal o la neoateroesclerosis en el interior de los segmentos donde se han implantado *stents* continúa siendo la principal causa de fallo de los SFA¹. Además, el tratamiento óptimo de la reestenosis de los SFA continúa siendo objeto de controversia y se asocia con altas tasas de recurrencia de la reestenosis².

Para los pacientes con reestenosis de un SFA, la guía europea recomienda el tratamiento con balón farmacoactivo (BFA) o nuevo implante de SFA; las recomendaciones en favor de ambas opciones están respaldadas por un nivel de evidencia similar³. El balón farmacoactivo es una opción de tratamiento atractiva, que aporta eficacia antiproliferativa sin necesidad de implantar un nuevo *stent*⁴. Aunque en estudios recientes de pacientes con reestenosis de un SFA se ha considerado que por su potencia antirreestenótica los BFA son el segundo tratamiento más eficaz, después del implante de un nuevo *stent* liberador de everolimus⁵, este tratamiento podría ser la opción preferida para los pacientes, ya que preocupan los resultados clínicos tardíos en los pacientes tratados con múltiples capas de *stents*⁶.

El seguimiento mediante angiografía es la modalidad de elección para detectar un nuevo estrechamiento luminal tras una intervención coronaria, así como para evaluar la eficacia del dispositivo⁷. Sin embargo, hasta la fecha, las investigaciones sobre la incidencia y los factores predictivos de la recurrencia de reestenosis tras una angioplastia con BFA por reestenosis de un SFA continúan siendo escasas. Además, la identificación de los factores de riesgo clínicos, angiográficos y de la intervención que predicen el riesgo de reestenosis recurrente en la angiografía de seguimiento pueden aportar fundamento para optimizar el tratamiento o individualizar las estrategias de revascularización de subgrupos específicos de pacientes y lesiones. En esta presentación se evalúan la incidencia y los predictores de reestenosis recurrente en una cohorte de pacientes tratados con angioplastia mediante BFA por una reestenosis en SFA, en el contexto de ensayos controlados y aleatorizados.

MÉTODOS

Origen de los datos y criterios de elegibilidad

Para la inclusión en el presente análisis, se identificaron los ensayos aleatorizados del tratamiento con BFA de pacientes con

enfermedad coronaria estable o inestable a causa de una reestenosis en SFA, mediante búsqueda en MEDLINE, EMBASE y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) de los resúmenes de congresos científicos y páginas *web* de interés. No se aplicaron restricciones por lo que respecta al idioma o el tipo de publicación. Se examinaron también las listas de bibliografía de todos los estudios aptos para la inclusión y los metaanálisis previos sobre este tema^{5,8}, con objeto de identificar otras referencias bibliográficas. Los términos de búsqueda incluyeron las palabras clave y los correspondientes *Medical Subject Headings* para “drug-coated (-eluting) balloon”, “paclitaxel-coated (-eluting) balloon”, “drug-eluting *stent*(s)”, “restenosis”, “*trial*” y “*randomized trial*”. Los criterios de inclusión fueron un diseño aleatorizado y la disponibilidad de datos de angiografía de seguimiento entre 6 y 9 meses después de la intervención de cualificación para el estudio (intervención índice). No se consideraron aptos para la inclusión los estudios sobre angioplastia con BFA por indicaciones distintas de la reestenosis en SFA. La última búsqueda se llevó a cabo el 22 de junio de 2016.

Obtención de los datos de los participantes individuales y evaluación de la calidad

Dos investigadores (S. Cassese y R.A. Byrne) evaluaron de manera independiente las publicaciones para determinar si eran aptas para el análisis mediante el título o el resumen. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Los estudios que cumplían los criterios de inclusión fueron seleccionados para el ulterior análisis. Se evaluó la ausencia de sesgo en cada estudio según el método de la *Cochrane Collaboration*⁹. No se asignaron puntuaciones de calidad combinadas¹⁰.

De los 8 estudios identificados mediante la búsqueda electrónica, 2 ensayos aleatorizados¹¹ se excluyeron porque el porcentaje total de pacientes tratados mediante angioplastia con BFA por reestenosis en SFA fue < 5%. Finalmente quedaron 6 ensayos aleatorizados¹²⁻¹⁷ para la inclusión en el presente análisis. Se contactó con los investigadores principales de estos estudios para obtener los datos individuales de los participantes aleatorizados a angioplastia con BFA. Los datos se transfirieron sin los parámetros de identificación de los pacientes al *ISAR Research Center* (Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Múnich, Alemania) y se combinaron en una única base de datos agrupada. Se verificó que la base de datos final fuera completa y consistente, y se comparó con los resultados de las publicaciones previas. Cuando fueron necesarios datos adicionales, se contactó directamente con los investigadores principales. El análisis de los datos se llevó a cabo aplicando el principio de intención de tratar. Cada uno de los estudios incluidos en el presente análisis fue aprobado por el consejo de revisión interno o el comité de ética de cada centro participante, y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de que se les aplicara el tratamiento asignado.

Datos angiográficos y definiciones del estudio

Las coronariografías basales, tras la intervención y en el seguimiento se registraron digitalmente y se evaluaron *off-line* con sistemas automáticos de detección de bordes por evaluadores independientes en todos los estudios¹²⁻¹⁷. Las características de las lesiones se describieron según definiciones estándares, mientras que la morfología de las reestenosis se clasificó según los criterios modificados por Mehran et al.¹⁸.

Los parámetros angiográficos y de la intervención obtenidos para el presente análisis fueron el tamaño del vaso, la longitud de la lesión, el diámetro inicial de la estenosis, la presión máxima del balón, el diámetro luminal final y el diámetro final de la estenosis. Se calculó el cociente balón/vaso mediante el diámetro máximo del balón hinchado dividido por el tamaño del vaso coronario. El porcentaje de estenosis del diámetro se calculó como $(1 - \text{diámetro luminal mínimo/diámetro del vaso de referencia}) \times 100$. La reestenosis (angiográfica o binaria), que fue la variable de valoración principal de interés para esta presentación, se definió como una estenosis $\geq 50\%$ del diámetro en el área del segmento afectado (definida como el área tratada con el balón y los segmentos de 5 mm proximal y distal al área tratada).

Síntesis de los datos y análisis estadístico

Los datos de variables discretas se presentan mediante el número y la proporción (porcentaje). Los datos de variables continuas se presentan con la mediana [intervalo intercuartílico] o la media \pm desviación estándar, según proceda. Se evaluó la normalidad de la distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para los datos de paciente, la significación de las diferencias entre los grupos se evaluó con la prueba de la *t* de Student o la prueba de Kruskal-Wallis (variables continuas) o con la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher si el valor esperado en las celdas era < 5 (variables discretas). Para los datos de lesión, la significación estadística de las diferencias entre los grupos se evaluó con ecuaciones de estimación generalizada (programa R, *gee*) con objeto de abordar la correlación intraindividual en los pacientes con intervenciones de lesiones múltiples. Según fuera la naturaleza de la variable dependiente, se utilizó la familia gaussiana o la binomial para las variables continuas y discretas respectivamente. Se utilizó la función de vínculo intercambiable. Los predictores de reestenosis recurrente se estudiaron mediante un análisis multivariable. Los datos basales no disponibles se imputaron con la función predictiva de emparejamiento medio (programa R, *mice*) y la selección de las variables para el modelo multivariable se llevó a cabo con el método de regresión LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) tras la introducción de todas las características iniciales y de la intervención como parámetros candidatos (programa R, *glmnet*). Por último, se utilizó un modelo de regresión logística estatificado según el ensayo para la reestenosis recurrente después de introducir también un término de agrupamiento para tener en cuenta la presencia de múltiples lesiones tratadas en el mismo paciente. Como estadísticas de resumen, se utilizaron las *odds ratio* (OR) ajustadas junto con los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el programa R (versión 3.3.2, R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria). La presentación de este estudio se atuvo a lo establecido en las normas *Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data* (tabla 1 del material suplementario)¹⁹.

RESULTADOS

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de los ensayos, mientras que en la tabla 1 se presentan las

principales características de los estudios seleccionados. De manera resumida, se incluyó a los pacientes de 6 ensayos aleatorizados con datos clínicos o instrumentales que indicaran una enfermedad coronaria estable o inestable y una estenosis $\geq 50\%$ del diámetro en un segmento anteriormente tratado con un SFA¹²⁻¹⁷. El tratamiento con BFA consistió en una angioplastia con balón utilizando un catéter SeQuent Please (B Braun; Melsungen, Alemania). El recubrimiento del BFA estudiado consta del fármaco antirreestenótico paclitaxel a una dosis de $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de superficie del balón y medio de contraste (iopromida) como vehículo del fármaco. El tratamiento de comparación fue la angioplastia con balón convencional¹²⁻¹⁵ o un nuevo implante de SFA¹⁵⁻¹⁷. En todos los ensayos excepto uno¹⁴, el objetivo principal fueron las medidas angiográficas de la eficacia después de un periodo de 6-9 meses. Es de destacar que los participantes en el ensayo con un objetivo principal clínico fueron el 9,7% de la cohorte total disponible para esta presentación. A todos los pacientes se les administró ácido acetilsalicílico en el momento de la intervención índice y una dosis de carga de inhibidores del receptor de adenosina difosfato plaquetario. La anticoagulación durante las intervenciones coronarias se obtuvo administrando heparina no fraccionada o bivalirudina. En el momento del alta se recomendó tratamiento con ácido acetilsalicílico indefinidamente a todos los participantes, mientras que los inhibidores del receptor de la adenosina difosfato plaquetario se prescribieron durante un periodo de 3-12 meses, según la forma de presentación clínica o los requisitos específicos del protocolo. La evaluación del riesgo de sesgo en los distintos estudios se presenta en la tabla 2 del material suplementario.

En los ensayos seleccionados¹²⁻¹⁷, se asignó a un total de 546 individuos con 588 lesiones al tratamiento con BFA a causa de reestenosis del SFA. En la tabla 3 del material suplementario, se muestran las características principales de los pacientes aleatorizados a angioplastia con BFA en cada uno de los ensayos. De un total de 484 individuos (88,6%) con 518 lesiones tratadas, se dispuso de revisión angiográfica una mediana de 202 [180-275] días tras la intervención índice. En ese momento, se observó reestenosis recurrente en 101 pacientes (20,8%) con 103 lesiones tratadas. El diagrama de flujo del estudio se presenta en la figura del material suplementario.

No se realizó una angiografía de seguimiento a un total de 62 pacientes, que eran de una edad ligeramente mayor (62,2 [58,0-68,0] frente a 59,0 [52,1-67,5] años; $p = 0,09$), con mayor probabilidad de tener diagnóstico de diabetes (el 58,1 frente al 43,0%; $p = 0,02$) y similares tasas de infarto de miocardio previo (el 43,5 frente al 46,9%; $p = 0,62$) que los pacientes con angiografía de seguimiento disponible. De los 62 pacientes, 4 fallecieron antes de la angiografía programada.

Análisis univariable

Las características clínicas iniciales de los pacientes con y sin reestenosis recurrente en la angiografía de seguimiento se muestran en la tabla 2. Las proporciones de pacientes con diabetes mellitus y con antecedentes de infarto de miocardio se aproximaban al 50% y fueron comparables en los 2 grupos. En ambos grupos, la mayor parte de los pacientes referían angina estable en el momento de la intervención índice. La presencia de enfermedad coronaria multivaso fue más probable en los pacientes con estenosis recurrente que en los que no la presentaban.

Las características basales angiográficas y de la intervención correspondientes a las lesiones con y sin reestenosis recurrente se muestran en la tabla 3. El tratamiento de las oclusiones crónicas, las lesiones largas, los vasos de pequeño tamaño y el mayor grado de estenosis inicial fueron más probables en los pacientes con estenosis recurrentes que en aquellos sin ella. Hubo una

Tabla 1

Características principales de los ensayos seleccionados para su inclusión en este estudio

Ensayo	Periodo de inclusión	Pacientes incluidos (n)	Diseño	Criterios de inclusión principales	Criterios de exclusión principales	Criterio principal de valoración
Habara et al. ¹²	2008-2009	50	ECA unicéntrico, a simple ciego, de BFA frente a ABC (relación 1:1) para la reestenosis en SFA	<ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 18 años • EC estable • Primera reestenosis en SFA (reestenosis en SLS) • DVR $\geq 2,5$ y $\leq 3,5$ mm • Longitud de la lesión < 26 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • SCA • ERC grave • Implante previo de <i>stent</i> < 6 meses • Reestenosis en SFA que afecta a lesión de <i>ostium</i>, en ACPIInp • Lesión en bifurcación • OTC 	PLT a los 6 meses
Habara et al. ¹⁴	2009-2011	210	ECA multicéntrico, de diseño abierto, de BFA frente a ABC (relación 2:1) para reestenosis en SFA o SMSR	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 20 años • EC estable o inestable • Reestenosis de lesión única en SMSR o SFA (reestenosis en SLE, SLS, SLZ) o ≤ 2 lesiones reestenóticas en diferentes vasos sanguíneos • DVR $\geq 2,0$ y $\leq 4,0$ mm • Longitud de la lesión ≤ 22 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • FEVI $< 30\%$ • IAM < 72 h • E RC • Cualquier ICP < 28 días • ICP con SFA < 6 meses • Cualquier ACV < 6 meses • Intolerancia a fármacos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, paclitaxel o medios de contraste • Embarazo o posibilidad de embarazo • Enfermedades graves con esperanza de vida < 12 meses • Estenosis de ACPIInp $> 50\%$ del diámetro • Lesión tortuosa (ángulo $> 90^\circ$) • Lesiones múltiples en el vaso diana • OTC, lesión intensamente calcificada, reestenosis en SFA que afecta a injerto de <i>bypass</i> o a bifurcación con DVR de rama lateral $> 2,0$ mm 	FVD (muerte cardíaca relacionada con el vaso diana, IM o RVD)
ISAR-DESIRE 3 ¹⁵	2009-2011	402	ECA multicéntrico, de diseño abierto, de BFA frente a ABC (relación 1:1:1) para la reestenosis en SFA	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 18 años • EC estable o inestable • Reestenosis en SFA $> 50\%$ del diámetro (reestenosis de SLB, SLE, SLS, SLZ) 	<ul style="list-style-type: none"> • IAMCEST < 48 h • Shock cardiogénico • ERC grave • Enfermedades graves con una esperanza de vida < 12 meses o que pudieran implicar falta de cumplimiento del protocolo • Contraindicaciones o alergias conocidas al tratamiento antiagregante plaquetario o el placebo, embarazo y posible embarazo • Reestenosis en SFA que afecta a ACPIInp o a injerto de <i>bypass</i> 	Estenosis del diámetro a los 6-8 meses
PEPCAD China ISR ¹⁶	2011-2012	220	ECA unicéntrico, a simple ciego, de BFA frente a SLP (relación 1:1) para la reestenosis en SFA	<ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 18 a ≤ 80 años • EC estable o inestable • Reestenosis en SFA de $> 50\%$ a $\leq 70\%$ del diámetro (reestenosis de SLE, SLS, SLP) • Clase de RES de Mehran I-III • DVR $\geq 2,5$ y $\leq 4,0$ mm • Longitud de la lesión ≤ 30 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • IAM < 1 semana • Insuficiencia cardíaca en NYHA IV • Valvulopatía cardíaca grave • ACV < 6 meses • ERC grave • Reestenosis en SFA que afecta a bifurcación con DVR $> 2,5$ mm de rama lateral • Trombo en vaso diana 	PLT a los 9 meses
PEPCAD DES ¹³	2009-2011	110	ECA multicéntrico, a simple ciego, de BFA frente a ABC (relación 2:1) para la reestenosis en SFA	<ul style="list-style-type: none"> • Reestenosis en SFA (reestenosis de SLE, SLS, SLP) • DVR $\geq 2,5$ y $\leq 3,5$ mm • Longitud de la lesión < 22 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención quirúrgica prevista en los siguientes 6 meses • Contraindicación para el tratamiento antiagregante plaquetario • Trombo en vaso diana • Reestenosis en SFA que afecta a ACPIInp o a injerto de <i>bypass</i> • Lesión en bifurcación • Lesión en <i>ostium</i> • Lesiones múltiples en el vaso diana • OTC 	PLT a los 6 meses
RIBS IV ¹⁷	2010-2013	309	ECA multicéntrico, de diseño abierto, de BFA frente a SLE (relación 1:1) para la reestenosis en SFA	<ul style="list-style-type: none"> • EC estable o inestable • Reestenosis en SFA $> 50\%$ del diámetro • DVR $> 2,0$ mm • Longitud de la lesión ≤ 30 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • OTC • Reestenosis en SFA < 1 mes • IAM • Trombo en vaso diana • Enfermedad vascular periférica grave • Enfermedades graves con una esperanza de vida < 12 meses o que pudieran implicar falta de cumplimiento del protocolo • Contraindicaciones para el tratamiento antiagregante plaquetario 	DLM a los 6-9 meses

ABC: angioplastia con balón clásica; ACPIInp: arteria coronaria principal izquierda no protegida; ACV: accidente cerebrovascular; BFA: balón farmacoactivo; DLM: diámetro luminal mínimo; DVR: diámetro del vaso de referencia; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FVD: fallo del vaso diana; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; ISAR-DESIRE 3: *Randomized Trial of Paclitaxel-Eluting Balloon, Paclitaxel-Eluting Stent and Plain Balloon Angioplasty for Restenosis in "Limus"-Eluting Coronary Stents*; NYHA: *New York Heart Association*; OTC: oclusión total crónica; PEPCAD China ISR: *A Multicenter, Randomized, Active Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Treatment of In-stent Restenosis Lesion by Paclitaxel-eluting PTCA-Balloon Catheter vs Paclitaxel-eluting Stent*; PEPCAD DES: *Treatment of DES-In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel Eluting PTCA Catheter*; PLT: pérdida luminal tardía; RES: reestenosis en el *stent*; RIBS IV: *Restenosis Intrastent of Drug-eluting Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs Everolimus-eluting Stent. A Prospective, Multicenter and Randomized Clinical Trial*; RVD: revascularización del vaso diana; SCA: síndrome coronario agudo; SFA: *stent* farmacoactivo; SLB: *stent* liberador de biolimus; SLE: *stent* liberador de everolimus; SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; SLZ: *stent* liberador de zotarolimus; SMSR: *stent* metálico sin recubrimiento.

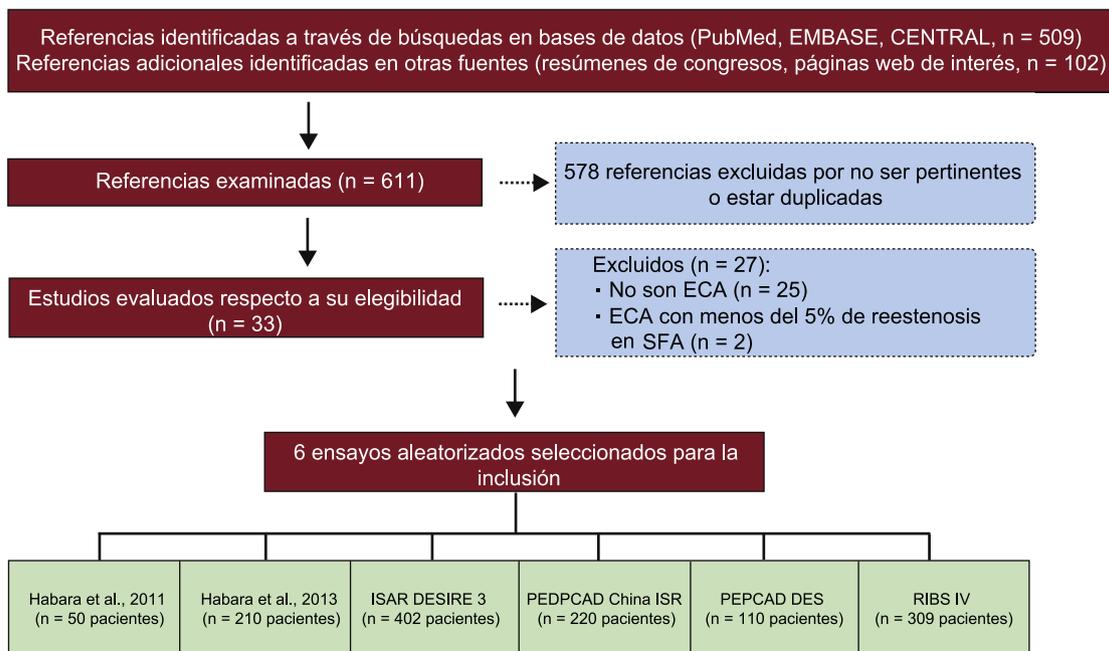


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los ensayos. CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; ECA: ensayo controlado y aleatorizado; ISAR-DESIRE 3: *Randomized Trial of Paclitaxel-Eluting Balloon, Paclitaxel-Eluting Stent and Plain Balloon Angioplasty for Restenosis in “-Limus”-Eluting Coronary Stents*; PEPCAD China ISR: *A Multicenter, Randomized, Active Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Treatment of In-stent Restenosis Lesion by Paclitaxel-eluting PTCA-Balloon Catheter vs Paclitaxel-eluting Stent*; PEPCAD DES: *Treatment of DES-In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel Eluting PTCA Catheter*; RIBS IV: *Restenosis Intrastent of Drug-eluting Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs Everolimus-eluting Stent. A Prospective, Multicenter and Randomized Clinical Trial*.

Tabla 2

Características clínicas basales de los pacientes con angiografía de seguimiento disponible tras una angioplastia con balón farmacactivo por reestenosis en *stent* farmacactivo

Características	Reestenosis recurrente		p
	Sí (n = 101)	No (n = 383)	
Edad (años)	68,4 [61,0-75,0]	67,0 [59,0-74,2]	0,76
Varones	80 (79,2)	309 (80,7)	0,74
Diabetes mellitus	48 (47,5)	160 (41,8)	0,30
Tratados con insulina ^a	17 (18,7)	55 (16,5)	0,62
Tabaquismo	23 (22,8)	99 (25,8)	0,53
Hipertensión	76 (75,2)	299 (78,1)	0,55
Dislipemia	71 (70,3)	265 (69,2)	0,83
Antecedentes de infarto de miocardio	47 (46,5)	180 (47,0)	0,93
Antecedentes de cirugía de bypass	6 (6,0)	28 (7,3)	0,63
Forma de presentación clínica			
Angina estable	61 (60,4)	240 (62,6)	0,67
SCASEST	20 (19,8)	68 (17,7)	0,63
EC multivaso	71 (70,3)	211 (55,2)	0,006
FEVI (%) ^b	60 [52-65]	60 [52-65]	0,76

EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico] o n (%) de pacientes.

^a Datos disponibles de 425 (88,0%) de los 484 pacientes.

^b Datos disponibles de 324 (67,0%) de los 484 pacientes.

proporción numéricamente superior de reestenosis de patrón difuso en las lesiones con reestenosis recurrentes en la angiografía de seguimiento en comparación con las que no las tenían. Es de

Tabla 3

Características angiográficas y de la intervención de los pacientes con angiografía de seguimiento disponible tras una angioplastia con balón farmacactivo por reestenosis en *stent* farmacactivo

Característica	Reestenosis recurrente		p
	Sí (n = 103)	No (n = 415)	
Vaso diana			
Arteria coronaria principal izquierda	1 (1,0)	—	—
Arteria coronaria descendente anterior izquierda	36 (35,0)	179 (43,2)	0,13
Arteria coronaria circunfleja izquierda	30 (29,0)	95 (22,9)	0,19
Arteria coronaria derecha	36 (35,0)	133 (32,1)	0,57
Injerto de bypass	—	7 (1,8)	—
Oclusión crónica	5 (4,9)	6 (1,5)	0,04
Bifurcación	25 (24,3)	79 (19,0)	0,22
Ostium	13/78 (16,7)	40/306 (13,1)	0,40
Morfología de la reestenosis			
Focal	61 (59,2)	285 (68,7)	
Difusa	42 (40,8)	130 (31,3)	
Tipo de SFA inicial			
Liberador de -limus	91 (88,3)	352 (84,8)	
Liberador de paclitaxel	10 (9,7)	45 (10,8)	
Desconocido ^c	2 (2,0)	18 (4,4)	
Longitud de la lesión (mm)	12,6 ± 7,7	10,6 ± 5,8 (414)	0,004
Tamaño del vaso (mm)	2,51 ± 0,52	2,63 ± 0,50 (413)	0,03
Estenosis de diámetro inicial (%)	70,7 ± 15,5	66,5 ± 14,6 (413)	0,02
Predilatación	96 (93,2)	394 (94,9)	0,52
Presión máxima del balón (atm)	14,8 ± 4,3	14,5 ± 4,5 (406)	0,43
Cociente balón-vaso	1,20 ± 0,31	1,18 ± 0,26 (406)	0,40
Estenosis de diámetro final (%)	17,5 ± 9,9	17,2 ± 8,8 (412)	0,75

SFA: *stent* farmacactivo.

Los valores expresan media ± desviación estándar o n (%) de lesiones. Se indican los denominadores cuando difieren del número total de lesiones.

^c SFA confirmado, pero no se conocía el tipo concreto de SFA.

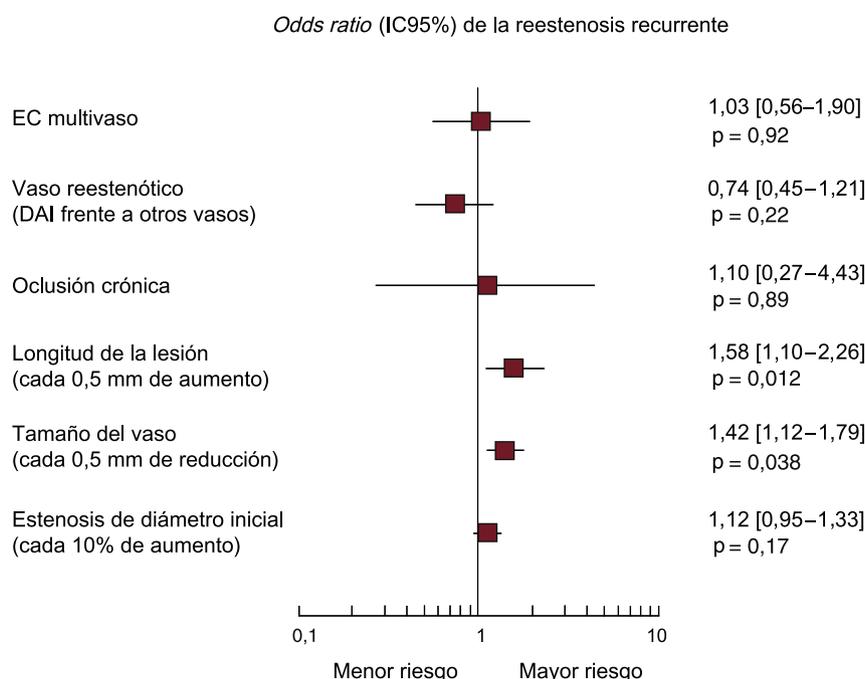


Figura 2. Análisis multivariable de la reestenosis recurrente en pacientes tratados con angioplastia con balón farmacológico por reestenosis en un *stent* farmacológico. Gráficos de los valores de *odds ratio* asociados con la reestenosis recurrente estratificados según el ensayo. Los cuadrados indican la estimación puntual y los extremos izquierdo y derecho de las líneas corresponden al IC95%. DAI: arteria coronaria descendente anterior izquierda; EC: enfermedad coronaria; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

destacar que, en ambos grupos, más de 4 de los 5 *stents* con reestenosis eran liberadores de sirolimus o sus análogos.

Análisis multivariable

En la [figura 2](#) se muestra el gráfico de valores de OR para las variables introducidas en el modelo final. La mayor longitud de la lesión (cada 5 mm de aumento, OR = 1,58; IC95%, 1,10-2,26; p = 0,012) y el menor tamaño del vaso (cada 0,5 mm de reducción, OR = 1,42; IC95%, 1,12-1,79; p = 0,003) mostraron asociación independiente con una mayor probabilidad de reestenosis recurrente.

DISCUSIÓN

En el presente análisis, se ha estudiado la incidencia y los predictores de la reestenosis recurrente en la angiografía de seguimiento en 546 individuos tratados con angioplastia con BFA por una reestenosis en SFA en 6 ensayos aleatorizados. El conjunto de datos analizados constituye la población más amplia con angiografías de seguimiento tras una angioplastia con BFA por una reestenosis en SFA que se haya estudiado hasta ahora. Los principales resultados son los siguientes: a) la reestenosis recurrente después de una angioplastia con BFA por reestenosis en SFA se produce en aproximadamente 1 de cada 5 pacientes; b) la mayor longitud de la lesión y el menor tamaño del vaso son predictores de la reestenosis recurrente.

La iteración continua del tratamiento con SFA ha ampliado las indicaciones de las intervenciones percutáneas para poblaciones de pacientes y lesiones de una complejidad creciente¹. En consecuencia, dado que las tasas de fallos del *stent* pueden considerarse una función que depende de la complejidad de la enfermedad²⁰, el número absoluto de pacientes que presentan reestenosis en SFA continúa siendo considerable en cifras absolutas y se prevé que aumente en los próximos años. Dado

que la angioplastia con BFA es una de las opciones más eficaces para los pacientes con reestenosis en un SFA⁵, es importante realizar estudios sobre la reestenosis recurrente en este contexto.

En este estudio se investigó la base de datos más amplia de pacientes aleatorizados en ensayos clínicos controlados a angioplastia con BFA por reestenosis en SFA. Es de destacar que las características basales son comparables con las de los individuos con reestenosis en SFA tratados con un BFA en la práctica clínica habitual^{21,22}. Se observó que la reestenosis angiográfica binaria recurrente se da en casi un 21% de los pacientes. En términos generales, estos resultados son coherentes con los de los ensayos clínicos individuales y respaldan que el BFA es el segundo tratamiento más eficaz para la reestenosis en un SFA después del implante de un nuevo *stent* liberador de everolimus, el cual se ha asociado con una incidencia de reestenosis recurrente de hasta un 11,3%²³.

En este análisis, las lesiones largas fueron un potente predictor de reestenosis recurrente tras angioplastia con BFA por reestenosis en un SFA. Concretamente, se observa un riesgo de recurrencia un 58% superior con cada aumento de 5 mm en la longitud de la lesión. El contacto adecuado de la suficiente concentración del fármaco con el tejido reestenótico subyacente es requisito para la eficacia del tratamiento con BFA⁴. A este respecto, un mayor desplazamiento de partículas del fármaco de los catéteres con balón al torrente circulatorio durante la aplicación del balón en segmentos reestenóticos largos puede contribuir a que se reduzca la eficacia del BFA en este contexto²⁴. Además, otros factores asociados con una mala evolución, como la infraexpansión del *stent*, son más frecuentes cuando el implante de *stents* se hace en segmentos largos²⁵ y es probable que causen un deterioro de la transferencia efectiva del fármaco a la pared del vaso.

Las arterias coronarias de pequeño calibre continúan siendo el factor que muestra una mayor correlación con la reestenosis, independientemente del tipo de tratamiento percutáneo²⁶. Intuitivamente, en un paciente individual, a determinado grado de sobrecrecimiento de neointima tras la intervención, la probabili-

dad de que la estenosis resultante supere el 50% del diámetro está en función del tamaño del vaso y de la estenosis residual tras la intervención. En este análisis se describe un riesgo de reestenosis recurrente un 42% superior por cada 0,5 mm de reducción del diámetro del vaso de referencia. Por un lado, el BFA es una opción de tratamiento atractiva para los pacientes con reestenosis en un SFA en vasos coronarios pequeños, al aplicar un tratamiento antiproliferativo mediante una plataforma que no se basa en un *stent*, lo cual evita la reducción mecánica de la luz vascular como consecuencia de una capa adicional de metal. Por otro lado, la eficacia antirreestenótica superior de los tratamientos alternativos, es decir, las plataformas contemporáneas de *stents* de alto rendimiento, como los *stents* liberadores de everolimus, pueden ser de especial importancia en los pacientes con reestenosis en un SFA en vasos coronarios pequeños²⁶.

Tiene interés señalar que, en nuestro análisis, el tipo de SFA subyacente no fue un predictor independiente de reestenosis recurrente tras la angioplastia con BFA por reestenosis en un SFA. Aunque esta observación se basó en un pequeño número de pacientes, es coherente con los datos presentados en estudios previos²⁷. Los catéteres con BFA comercializados actualmente utilizan solo el derivado taxólico paclitaxel como fármaco anti-reestenótico⁴. Aunque la influencia de la resistencia farmacológica en la eficacia del BFA en pacientes con reestenosis en un SFA tiene interés científico, los *stents* liberadores de paclitaxel han dejado de utilizarse en la práctica clínica, y los BFA basados en fármacos de tipo-limus se encuentran aún en la fase de desarrollo²⁸. A este respecto, no se ha abordado aún si el continuo desarrollo de nuevos catéteres con BFA (basados en el empleo de paclitaxel y de fármacos -limus), la sinergia de diferentes tecnologías (catéteres con balón de corte/rayado para la predilatación antes de la angioplastia con BFA) y un uso más liberal de las técnicas de imagen intravascular para optimizar la preparación de la lesión permitirán reducir el riesgo de recurrencia tras la angioplastia con BFA por reestenosis en SFA.

Limitaciones

El presente análisis tiene algunas limitaciones. Primero, corresponde únicamente a pacientes con una reestenosis en SFA, y no se puede extrapolar la incidencia y los predictores de la recurrencia tras la angioplastia con BFA observados en este estudio a la reestenosis de *stents* metálicos sin recubrimiento. Segundo, la tasa de reestenosis recurrente tras la angioplastia con BFA por reestenosis en un SFA en un momento de valoración distinto del de 6-9 meses continúa sin estar bien estudiada y los predictores identificados en este artículo pueden no ser aplicables a los pacientes con reestenosis recurrente en otro momento. Tercero, la validación de la reestenosis se basó en el porcentaje de diámetro del reestrechamiento de la luz en la angiografía de seguimiento. No se evaluó la asociación entre otros factores específicos de la lesión (como la caracterización del tejido reestenótico) y los resultados angiográficos posteriores. Cuarto, debe señalarse que este estudio se basó en un conjunto de pacientes y lesiones bien seleccionados. A este respecto, la tasa de recurrencias observada en el presente análisis debe interpretarse con precaución y no es generalizable a subgrupos de pacientes de mayor riesgo. Quinto, los ensayos originales incluidos en este informe no evaluaron de manera sistemática la carga isquémica de los pacientes con reestenosis recurrentes a los 6 y 9 meses; en este sentido, la importancia clínica de los resultados angiográficos no se puede evaluar en este contexto. Por último, a todos los pacientes incluidos en el presente análisis se los trató mediante angioplastia con BFA utilizando un único catéter con balón. Aunque este aspecto elimina una fuente importante de variabilidad, la evidencia no respalda un efecto de

clase para las plataformas de BFA⁴. A este respecto, los datos angiográficos observados en este análisis no deben extrapolarse a otros dispositivos de BFA.

CONCLUSIONES

En la cohorte más amplia de pacientes con revisión angiográfica tras la angioplastia con BFA por reestenosis en un SFA, la recurrencia tuvo lugar en aproximadamente 1 de cada 5 pacientes. Los predictores independientes de reestenosis recurrente fueron la mayor longitud de la lesión y el menor tamaño del vaso.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La aparición de una reestenosis en segmentos tratados con *stents* continúa siendo la principal causa de fallos tras el tratamiento con los SFA contemporáneos.
- El balón farmacoactivo es una opción terapéutica atractiva, puesto que aporta eficacia antiproliferativa sin necesidad de un *stent* adicional.
- No obstante, el tratamiento de la reestenosis en SFA continúa asociándose con altas tasas de recurrencia.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este análisis conjunto de los datos de participantes individuales de 6 ensayos controlados y aleatorizados sobre la angioplastia con BFA por reestenosis en SFA, se demuestra que la reestenosis recurrente en la angiografía de seguimiento se da en aproximadamente 1 de cada 5 pacientes.
- Los predictores de la reestenosis recurrente son la mayor longitud de la lesión y el menor tamaño del vaso.
- El conocimiento de la incidencia y los predictores de la reestenosis recurrente tras una angioplastia con balón farmacoactivo por reestenosis en un SFA puede ser la base para optimizar el tratamiento o individualizar las estrategias de revascularización para subgrupos específicos de pacientes y de lesiones.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Kastrati declara solicitudes de patentes relacionadas con tecnologías de *stents* farmacoactivos. R.A. Byrne declara recibir pagos por conferencias de B. Braun Melsungen AG, Biotronik y Boston Scientific y apoyo científico de Boston Scientific y Heartflow. M. Waliszewski es empleado a tiempo completo del Medical Scientific Affairs Department de B. Braun Melsungen AG.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.07.034>

BIBLIOGRAFÍA

1. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36:3320-3331.

2. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2659–2673.
3. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–2619.
4. Byrne RA, Joner M, Alfonso F, Kastrati A. Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:13–23.
5. Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:655–664.
6. Kufner S, Cassese S, Valeskini M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Paclitaxel-Eluting Balloon for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: 3-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:877–884.
7. Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014;100:153–159.
8. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2013;99:327–333.
9. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
10. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA*. 1999;282:1054–1060.
11. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*. 2008;97:773–781.
12. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:149–154.
13. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1377–1382.
14. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J*. 2013;166:527–533.
15. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. ISAR-DESIRE 3 investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;381:461–467.
16. Xu B, Gao R, Wang J, et al. PEPCAD China ISR Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:204–211.
17. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. RIBS IV Study Investigators (under auspices of Interventional Cardiology Working Group of Spanish Society of Cardiology). A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:23–33.
18. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872–1878.
19. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, et al. PRISMA-IPD Development Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. *JAMA*. 2015;313:1657–1665.
20. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Impact of lesion complexity on the capacity of a trial to detect differences in stent performance: results from the ISAR-STEREO trial. *Am Heart J*. 2003;146:882–886.
21. Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, et al. SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1733–1738.
22. Habara S, Kadota K, Kanazawa T, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter compared with drug-eluting stent for drug-eluting stent restenosis in routine clinical practice. *EuroIntervention*. 2016;11:1098–1105.
23. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García del Blanco B, et al. under the auspices of the Interventional Cardiology Working Group of the Spanish Society of Cardiology. Everolimus-Eluting Stents in Patients With Bare-Metal and Drug-Eluting In-Stent Restenosis: Results From a Patient-Level Pooled Analysis of the RIBS IV and V Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003479.
24. Gray WA, Granada JF. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. *Circulation*. 2010;121:2672–2680.
25. Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:9–14.
26. Siontis GC, Piccolo R, Praz F, et al. Percutaneous Coronary Interventions for the Treatment of Stenoses in Small Coronary Arteries: A Network Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1324–1334.
27. Rittger H, Wöhrle J, Brachmann J, et al. Angiographic patterns of drug-eluting stent restenosis after treatment with drug-coated balloon versus balloon angioplasty: Late lumen loss subgroup analyses of the PEPCAD-DES study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88:529–534.
28. Clever YP, Peters D, Calisse J, et al. Novel Sirolimus-Coated Balloon Catheter: In Vivo Evaluation in a Porcine Coronary Model. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003543.