

Artículo original

Resultado del tratamiento percutáneo de la reestenosis de *stents* farmacoactivos: ¿depende de si el *stent* tenía o no recubrimiento polimérico?



Yukinori Harada^{a,◇}, Simon Schneider^{b,◇}, Roisin Colleran^a, Himanshu Rai^a, Janika Bohner^a, Constantin Kuna^a, Sebastian Kufner^a, Daniele Giacoppo^a, Stefanie Schüpke^{a,c}, Michael Joner^{a,c}, Tareq Ibrahim^b, Karl-Ludwig Laugwitz^{b,c}, Adnan Kastrati^{a,c} y Robert A. Byrne^{a,c,*}

^a Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Múnich, Alemania

^b I. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Múnich, Alemania

^c DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Munich Heart Alliance, Múnich, Alemania

Historia del artículo:

Recibido el 30 de agosto de 2018

Aceptado el 14 de enero de 2019

On-line el 17 de mayo de 2019

Palabras clave:

Angiografía coronaria

Stent farmacoactivo

Recubrimiento polimérico

Ensayo aleatorizado

Reestenosis

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los resultados de los pacientes con reestenosis de *stents* farmacoactivos (SFA) son peores que los de pacientes con reestenosis de *stents* metálicos. No se sabe si está relacionado o no con la presencia de recubrimiento de polímero. Se compararon los resultados tras la intervención sobre la reestenosis del *stent* (RS) de SFA sin polímero y SFA recubiertos de polímero duradero.

Métodos: Se incluyó a los pacientes del estudio aleatorizado ISAR-TEST 5 sometidos a un nuevo intervencionismo percutáneo por RS durante el seguimiento. Se analizaron los resultados angiográficos a los 6 y a los 8 meses y los eventos clínicos a los 2 años, y se compararon los 2 grupos en función del tipo de *stent*. Las diferencias entre uno y otro grupo se ajustaron mediante análisis multivariable.

Resultados: Se incluyó a 326 pacientes con RS: 220 de SFA sin polímero y 106 de SFA con polímero. Se dispuso de angiografía de control del 83,4% de los pacientes. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a reestenosis binaria recurrente (el 31,7 y el 27,0%; $p = 0,38$; $p_{ajustada} = 0,29$). A los 2 años, el objetivo compuesto de muerte, infarto de miocardio o nueva revascularización de la lesión diana fue similar en los 2 grupos (el 35,7 frente al 34,0%; HR = 1,04; IC95%, 0,70-1,55; $p = 0,83$; $p_{ajustada} = 0,79$). Las tasas de nueva revascularización de la lesión diana de ambos grupos también fueron comparables (el 29,8 y el 31,5%; HR = 0,91; IC95%, 0,60-1,39; $p = 0,68$; $p_{ajustada} = 0,62$).

Conclusiones: No se encontraron diferencias entre los pacientes sometidos a reintervención por RS de SFA en cuanto a eventos clínicos o angiográficos en función del tipo de *stent*, con o sin polímero.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Do outcomes following intervention for drug-eluting stent restenosis depend on whether the restenosed stent was polymer-free or polymer-coated?

ABSTRACT

Introduction and objectives: Outcomes of patients undergoing percutaneous intervention for drug-eluting stent (DES) restenosis are poorer than those in patients with bare-metal stent restenosis. It is unknown if this is related to the presence of polymer coating. We sought to compare outcomes after interventions for in-stent restenosis (ISR) of polymer-free DES vs durable polymer DES.

Methods: Patients enrolled in the ISAR-TEST 5 randomized trial who underwent repeat percutaneous intervention for ISR during follow-up were included. Angiographic outcomes at 6 to 8 months and clinical outcomes at 2 years were analyzed and compared between 2 groups according to whether the restenosed stent was a polymer-free or a durable polymer DES. Multivariate analysis was used to adjust for differences between groups.

Results: A total of 326 patients with ISR were included: 220 with ISR in polymer-free DES and 106 with ISR in durable polymer DES. Angiographic follow-up was available for 83.4% of patients. No difference was observed in recurrent binary restenosis between the 2 groups (31.7% vs 27.0%; $P = .38$; $P_{adjusted} = .29$). At 2 years, the composite of death, myocardial infarction, or repeat target lesion

Keywords:

Coronary angiography

Drug-eluting stent

Polymer coating

Randomized trial

Restenosis

* Autor para correspondencia: Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Lazarettstrasse 36, 80636 Múnich, Alemania.

Correo electrónico: byrne@dhm.mhn.de (R.A. Byrne).

◇ Estos autores han contribuido por igual en la redacción de este artículo.

revascularization were similar between the 2 groups (35.7% vs 34.0%; HR = 1.04, 95%CI, 0.70-1.55; $P = .83$; $P_{\text{adjusted}} = .79$). The rate of repeat target lesion revascularization was also similar in the 2 groups (29.8% vs 31.5%; HR = 0.91, 95%CI, 0.60-1.39; $P = .68$; $P_{\text{adjusted}} = .62$).

Conclusions: In patients undergoing reintervention for DES-ISR, we found no evidence of differences in outcomes according to whether the restenosed stent was a polymer-free or durable polymer DES.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

RLD: revascularización de la lesión diana

RS: reestenosis del *stent*

SFA: *stent* farmacológico

INTRODUCCIÓN

En los pacientes tratados por una reestenosis coronaria del *stent* (RS), el riesgo de que se produzcan eventos adversos durante el seguimiento sigue siendo alto¹. Las estrategias terapéuticas más efectivas son la angioplastia con balón recubierto de fármaco y el nuevo implante de *stents* farmacológicos (SFA) de segunda generación^{2,3}. Sin embargo, por razones que todavía no están del todo claras, en los pacientes tratados por RS en SFA, la incidencia de eventos adversos es mayor que en los tratados por RS en *stents* metálicos^{4,5}.

La eficacia del SFA depende en gran medida de la liberación controlada del fármaco activo desde la estructura del *stent*^{6,7}. La mayoría de los SFA aprobados para el uso clínico tienen recubrimientos de polímero que controlan la cinética de liberación del fármaco⁸. No obstante, se ha considerado que los recubrimientos de polímero son una causa de la respuesta inflamatoria de la arteria tras el implante del *stent*^{9,10}. Tales respuestas inflamatorias podrían inducir retraso en la reparación arterial y, así, desempeñar un papel en la aparición de hiperplasia de la neointima y neoaterosclerosis del *stent*¹¹.

El SFA sin polímero es una tecnología de *stents* de generación más reciente que puede subsanar los inconvenientes del recubrimiento de polímero del SFA de polímero duradero⁸. No obstante, se desconoce si la RS en SFA sin polímero responde al tratamiento de un modo distinto que la RS en SFA de polímero duradero. Se investigó a los pacientes con RS en el ensayo aleatorizado ISAR-TEST 5¹² y se intentó comparar resultados tras la intervención por RS en SFA sin polímero frente a SFA con polímero duradero.

MÉTODOS

Población del estudio y protocolo del estudio

El ISAR-TEST 5 es un ensayo clínico aleatorizado y de no inferioridad en el cual se asignó en proporción 2:1 a 3.002 pacientes a tratamiento bien con un SFA sin polímero (SFA doble con los fármacos sirolimus y probucol, *stent* Yukon, Translumina; Hechingen, Alemania; actualmente comercializado como *stent* Coroflex Isar, B. Braun Melsungen; Melsungen, Alemania), bien un SFA con polímero duradero de segunda generación (SFA con zotarolimus Resolute, Medtronic Vascular; Santa Rosa, California, Estados Unidos)¹². Se incluyó en este estudio a los pacientes del ensayo ISAR-TEST 5 que se habían sometido a

intervención coronaria percutánea por la RS en los primeros 2 años tras el cateterismo inicial. Se excluyó a los pacientes que habían sido intervenidos por trombosis del *stent*. El principal identificador del ensayo es NCT00598533.

Intervenciones y medicamentos antitrombóticos

Durante la intervención por RS, el tratamiento al que se sometió a los pacientes fue: angioplastia con SFA de primera generación, SFA de segunda generación, con balón convencional o con balón recubierto de fármaco. Los SFA de primera generación incluían SFA de sirolimus con polímero duradero (Cypher, Cordis; Warren, New Jersey, Estados Unidos), SFA de sirolimus sin polímero (Yukon, Translumina), SFA de paclitaxel con polímero duradero (Taxus, Boston Scientific; Natick, Massachusetts, Estados Unidos) y SFA de zotarolimus con polímero duradero (Endeavor, Medtronic). Los SFA de segunda generación incluían *stents* de everolimus con polímero duradero (Xience, Abbott Vascular; Santa Clara, California, Estados Unidos), *stents* de zotarolimus con polímero duradero (Resolute, Medtronic), *stents* de sirolimus con polímero biodegradable (Yukon, Translumina) y *stents* de sirolimus y probucol (Yukon, Translumina y Coroflex Isar, B. Braun Melsungen).

Tras la intervención, se prescribió a todos los pacientes ácido acetilsalicílico indefinidamente y clopidogrel 75 mg/día, o ticagrelor 90 mg 2 veces al día, o prasugrel 5-10 mg/día durante un mínimo de 6 meses.

Seguimiento

Se programó una angiografía de seguimiento al cabo de 6 u 8 meses de la reintervención para tratar la RS sistemáticamente en los 2 centros participantes. Los análisis angiográficos coronarios cuantitativos antes y después de la intervención y en el seguimiento se llevaron a cabo con un sistema validado de detección automática de los bordes (QAngioXA versión 7.3, Medis Medical Imaging Systems) en un Core Lab (ISARResearch Center; Múnich, Alemania). El seguimiento clínico se realizó por contacto telefónico, carta o visita en consulta al mes y al año hasta los 2 años de la nueva intervención. Investigadores independientes investigaron y clasificaron todos los eventos clínicos.

Objetivos y definiciones

El objetivo primario de este estudio es el compuesto de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio o revascularización de la lesión diana (RLD) a los 2 años del tratamiento por RS. Los objetivos secundarios son la tasa de reestenosis binaria y la pérdida luminal tardía en el seguimiento angiográfico, así como la mortalidad por cualquier causa, el infarto de miocardio, la RLD y la trombosis del *stent* probable o definida a los 2 años. Las definiciones de cada uno de los objetivos son acordes con el protocolo del ensayo original¹².

Análisis estadístico

Los datos continuos se presentan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], y los datos categóricos, como valores absolutos y proporciones (%). Las diferencias entre grupos se comprobaron utilizando la prueba de la t de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas y la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas. La supervivencia sin eventos se evaluó utilizando el método de Kaplan-Meier. Los cocientes de riesgos instantáneos acompañados de intervalos de confianza del 95% (IC95%) se calcularon a partir de modelos de riesgos proporcionales de Cox. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se realizó el análisis multivariable para el objetivo primario y para la RLD a fin de ajustar diferencias en las características iniciales y en los tratamientos por RS entre grupos. Para los resultados clínicos, se utilizaron los modelos de riesgos proporcionales de Cox con base en el análisis de supervivencia; para la reestenosis binaria, se utilizó el análisis de regresión logística. A la vista del número de pacientes incluidos en el estudio, se limitó la inclusión de todas las variables con $p < 0,1$ en el análisis univariable. Para los análisis se utilizó el software estadístico S-PLUS, versión 4.5 (S-PLUS, Insightful Corp.; Seattle, Estados Unidos).

RESULTADOS

Pacientes, lesiones y características de la intervención

Del total de 3.002 pacientes incluidos en el ensayo ISAR-TEST 5, 326 debieron someterse a una nueva intervención coronaria percutánea por la RS en los primeros 2 años tras la intervención inicial. Dada la asignación inicial 2:1 del SFA sin polímero y del SFA con polímero duradero, se constató que tenían RS 220 pacientes del grupo de SFA sin polímero y 106 del grupo de SFA con polímero duradero.

Las características iniciales de los pacientes con RS se muestran en la [tabla 1](#). No se observaron diferencias significativas entre

grupos, a excepción de la prevalencia de síndrome coronario agudo, que era inferior en el grupo de RS del SFA sin polímero que en el de RS del SFA con polímero duradero (el 20,0 frente al 34,0%; $p = 0,006$).

Las características iniciales de las lesiones con RS se muestran en la [tabla 2](#). Se trataron en total 398 lesiones de RS con una nueva intervención coronaria percutánea (RS del SFA sin polímero, $n = 265$; RS del SFA con polímero duradero, $n = 133$). Las características de las lesiones eran en general equilibradas entre los 2 grupos. La prevalencia de lesiones en bifurcaciones fue inferior en el grupo de RS del SFA sin polímero que en el de RS del SFA con polímero duradero (el 22,3 frente al 38,2%; $p < 0,001$). Para el tratamiento de la RS, se observaron diferencias generales entre los grupos en lo que respecta al dispositivo utilizado ($p = 0,017$), tal como se muestra en la [tabla 2](#).

Resultados angiográficos

Un total de 272 pacientes (83,4%) se sometieron a seguimiento angiográfico. La pérdida luminal tardía en la RS fue de $0,58 \pm 0,74$ mm en el grupo de RS del SFA sin polímero y de $0,54 \pm 0,67$ mm en el grupo de RS del SFA con polímero duradero ($p = 0,79$) ([tabla 3](#)). Se observó reestenosis binaria en el 31,7% de los pacientes del grupo de RS del SFA sin polímero y el 27,0% de los del grupo de RS del SFA con polímero duradero ($p = 0,38$; $P_{ajustada} = 0,29$).

Resultados clínicos a los 2 años

Los resultados clínicos a los 2 años se muestran en la [tabla 4](#). No se observó diferencia significativa alguna en cuanto a la aparición del objetivo primario compuesto a los 2 años entre los grupos de RS del SFA sin polímero y de RS del SFA con polímero duradero (el 35,7 frente al 34,0%, *hazard ratio* [HR] = 1,04; IC95%, 0,70-1,55; $p_{sin\ ajustar} = 0,83$) ([figura 1A](#)). Utilizando el análisis multivariable, no se observaron diferencias en los resultados clínicos a los 2 años

Tabla 1
Características clínicas basales

	Reestenosis en SFA sin polímero (n = 220)	Reestenosis en SFA recubiertos con polímero (n = 106)	p
Edad (años)	69 [61-76]	69 [59-74]	0,34
Mujeres	43 (19,5)	15 (14,2)	0,23
Índice de masa corporal	27,5 [24,9-30,4]	27,8 [25,3-29,5]	0,85
Diabetes mellitus	83 (37,7)	34 (32,1)	0,32
Dependiente de insulina	33 (15,0)	17 (16,0)	0,81
Hipertensión	219 (99,5)	103 (97,2)	0,07
Hipercolesterolemia	148 (67,3)	72 (67,9)	0,91
Fumador en el momento del estudio	29 (13,2)	13 (12,3)	0,82
Antecedentes familiares	100 (45,5)	51 (48,1)	0,65
Infarto de miocardio previo	82 (37,3)	40 (37,7)	0,94
CABG previa	34 (15,5)	14 (13,2)	0,59
Cuadro clínico			0,03
Isquemia asintomática	38 (17,3)	12 (11,3)	
Angina estable	138 (62,7)	58 (54,7)	
Angina inestable	41 (18,6)	35 (33,0)	
Infarto de miocardio	3 (1,4)	1 (1,0)	
Enfermedad multivaso	201 (91,4)	101 (95,3)	0,20

CABG: cirugía de revascularización coronaria; SFA: *stent* farmacológico.
Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico] o n (%).

Tabla 2
Lesión y características de la intervención

	Reestenosis en SFA sin polímero (n = 265)	Reestenosis en SFA recubiertos con polímero (n = 133)	p
Características de la lesión			
Lesión múltiple	41 (18,6)	23 (21,7)	0,51
Vaso diana			0,68
Arteria descendente anterior izquierda	86 (32,5)	49 (36,8)	
Arteria circunfleja izquierda	150 (56,6)	71 (53,4)	
Arteria coronaria derecha	29 (10,9)	13 (9,8)	
Morfología compleja (grados B2/C de la clasificación del ACC/AHA)	104 (39,2)	58 (43,6)	0,40
Oclusión total crónica	25 (9,4)	6 (4,5)	0,08
Lesión en bifurcación	59 (22,3)	50 (38,2)	< 0,001
Longitud de la lesión (mm)	11,5 ± 8,0	10,4 ± 5,9	0,81
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,78 ± 0,49	2,83 ± 0,51	0,39
Diámetro luminal mínimo antes de la intervención (mm)	1,03 ± 0,67	1,05 ± 0,61	0,90
Diámetro de la estenosis antes de la intervención (%)	63 ± 22	63 ± 20	0,97
Características de la intervención			
Tipo de intervención			0,02
Stent metálico	2 (0,6)	0 (0,0)	
SFA de primera generación	120 (45,3)	49 (36,8)	
SFA de segunda generación	36 (13,6)	25 (18,8)	
Balón sin recubrimiento de fármaco	79 (29,8)	54 (40,6)	
Balón recubierto de fármaco	28 (10,6)	5 (3,8)	
Diámetro del balón (mm)	3,1 ± 0,6	3,1 ± 0,6	0,39
Presión máxima del balón (atm)	16 ± 4	16 ± 3	0,88
Diámetro del stent (mm)	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5	0,34
Diámetro luminal mínimo después de la intervención (mm)	2,43 ± 0,55	2,46 ± 0,50	0,52
Diámetro de la estenosis después de la intervención (%)	16 ± 11	16 ± 10	0,65

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; SFA: *stent* farmacológico. Los valores expresan media ± desviación estándar o n (%).

cuando el ajuste se hizo en busca de diferencias en las características iniciales y en los tipos de tratamiento por RS ($p_{ajustada} = 0,79$). En un análisis de sensibilidad para comparar el objetivo primario de interés en pacientes de ambos grupos tratados con balón recubierto de fármaco o con SFA de segunda generación, no se hallaron diferencias entre los 2 grupos (el 34,0 frente al 28,0%; HR = 1,31; IC95%, 0,76-3,17; $p = 0,54$).

Las tasas de las componentes individuales del objetivo primario fueron similares entre los 2 grupos: mortalidad por cualquier causa

(el 8,3 frente al 6,6%; HR = 1,25, IC95%, 0,52-3,00; $p = 0,61$) e infarto de miocardio (el 1,0 frente al 2,9%; HR = 0,33; IC95%, 0,05-1,95; $p = 0,22$) (figura 1B). La RLD también fue parecida entre los grupos: el 29,8 frente al 31,5% (HR = 0,91, IC95%, 0,60-1,39; $p_{sin\ ajustar} = 0,68$; $p_{ajustada} = 0,62$) (figura 1C). El tiempo promedio transcurrido desde la intervención inicial hasta la RLD en ambos grupos fue similar: 211 [190-269] frente a 204 [166-269] días ($p = 0,17$).

No se observaron casos de trombosis del *stent*.

Tabla 3
Resultados angiográficos

Resultados angiográficos	Reestenosis en SFA sin polímero (n = 224)	Reestenosis en SFA recubiertos con polímero (n = 111)	p
Diámetro luminal mínimo de la reestenosis (mm)	1,84 ± 0,89	1,92 ± 0,80	0,48
Porcentaje de estenosis del diámetro (%)	37 ± 27	34 ± 23	0,88
Pérdida luminal tardía en la reestenosis (mm)	0,58 ± 0,74	0,54 ± 0,67	0,79
Diámetro luminal mínimo del segmento (mm)	1,67 ± 0,82	1,77 ± 0,75	0,35
Porcentaje de estenosis del diámetro (%)	43 ± 25	40 ± 21	0,55
Pérdida luminal tardía del segmento (mm)	0,50 ± 0,70	0,47 ± 0,62	0,87
Reestenosis binaria	71 (31,7)	30 (27,0)	0,38

SFA: *stent* farmacológico. Los valores expresan media ± desviación estándar o n (%).

Tabla 4
Resultados clínicos

Resultados clínicos a los 2 años	Reestenosis en SFA sin polímero (n = 220)	Reestenosis en SFA recubiertos con polímero (n = 106)	HR (IC95%)	p
Mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio o revascularización de la lesión diana	78, 35,7% (29,0-41,7%)	36, 34% (24,3-42,4%)	1,04 (0,70-1,55)	0,83
Mortalidad por cualquier causa o infarto de miocardio	20, 9,2% (5,3-13,0%)	9, 8,5% (3,0-13,6%)	1,08 (0,49-2,37)	0,85
Mortalidad por cualquier causa	18, 8,3% (4,5-11,9%)	7, 6,6% (1,8-11,2%)	1,25 (0,52-3,00)	0,61
Infarto de miocardio	2, 1,0% (0,0-2,3%)	3, 2,9% (0,0-6,1%)	0,33 (0,05-1,95)	0,22
Revascularización de la lesión diana	63, 29,8% (23,4-35,8%)	33, 31,5% (22,0-39,9%)	0,91 (0,60-1,39)	0,68

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; SFA: stents farmacoactivos.

Los valores expresan n, % (IC95%); las tasas se han calculado mediante el método de Kaplan-Meier; las HR y los valores de p se calcularon mediante los métodos de riesgos proporcionales de Cox.

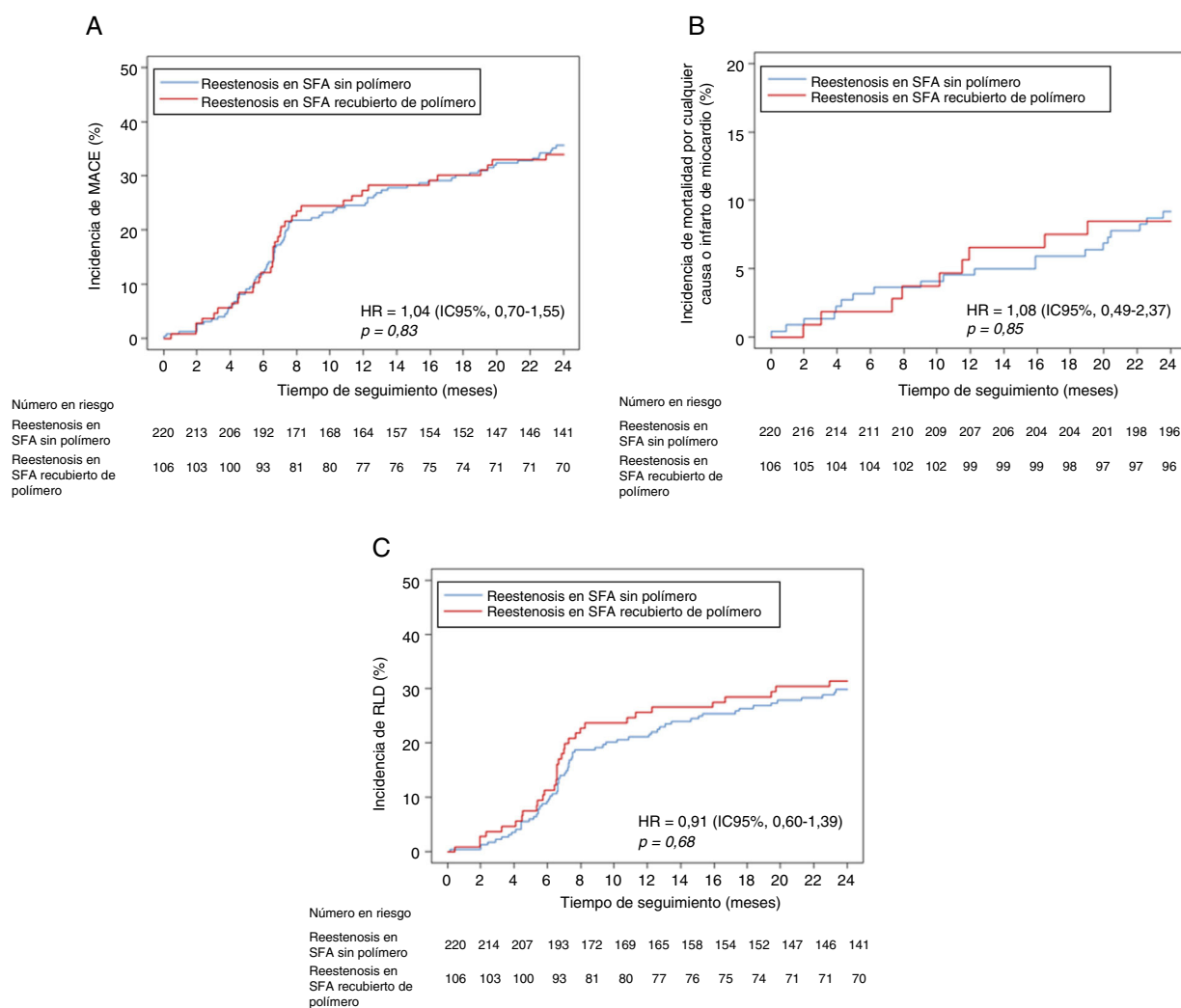


Figura 1. Objetivo compuesto de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio y RLD. Curva del tiempo transcurrido hasta el evento en las incidencias de MACE acumuladas (A), de la mortalidad por cualquier causa o infarto de miocardio (B) y de la RLD (C). HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MACE: eventos cardiacos adversos mayores; RLD: revascularización de la lesión diana; SFA: stents farmacoactivos. La HR y los valores de p derivan de los métodos de riesgos proporcionales de Cox.

DISCUSIÓN

El objetivo era investigar si la presencia o ausencia de un recubrimiento de polímero sobre el SFA original reestenotizado podría influir en los resultados de los pacientes con RS del SFA tras la reintervención por RS. Los principales hallazgos fueron que no había diferencia en el índice de reestenosis angiográfica binaria entre los grupos de SFA sin polímero y de SFA con polímero duradero. Además, tras 2 años de seguimiento, no se constató ninguna diferencia en el objetivo clínico compuesto por mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, RLD o la tasa de nuevas revascularizaciones tras las nuevas intervenciones por RS en SFA sin polímero comparado con SFA con polímero duradero.

A pesar de la gran eficacia general del SFA, el tratamiento de la reestenosis del SFA es más complicado que el tratamiento de la reestenosis del *stent* metálico. Los datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y registros muestran que la RS del SFA, comparado con la RS de los *stents* metálicos, se asocia con mayor riesgo de reestenosis recurrente, necesidad de nueva revascularización y eventos cardíacos adversos^{5,13-15}. Además, se informó de una incidencia considerablemente mayor de reestenosis tardía en los pacientes tratados con balón recubierto de fármaco por reestenosis del SFA comparado con la reestenosis de *stent* metálico¹⁶.

Siguen sin conocerse cuáles son las razones de fondo para las diferencias en los resultados tras la intervención por RS del SFA frente a la RS de *stent* metálico. Es posible que la fisiopatología de la RS sea distinta. Por ejemplo, la neoaterosclerosis podría ser una causa más frecuente de RS del SFA y asociarse con peores resultados¹¹. Otra explicación posible es que los pacientes que requieren RS del SFA podrían tener mayores tasas de resistencia o hiporreactividad a fármacos antirreestenóticos en general o a los análogos del sirolimus en particular⁵. No obstante, también es posible que las prolongadas reacciones inflamatorias contra el recubrimiento de polímero del *stent* implantado inicialmente influyan en los resultados posteriores a la nueva intervención por RS.

La tecnología del *stent* sin polímero se desarrolló con el objetivo de eliminar las respuestas inflamatorias persistentes relacionadas con el polímero que pueden causar retraso en la reparación arterial y neoaterosclerosis tras la colocación del *stent*. Aunque los *stents* de primera generación eran inferiores a los SFA con polímero duradero⁶, tecnológicamente con los SFA sin polímero mejorados se demostró su no inferioridad ante los SFA actuales en los resultados clínicos angiográficos a corto^{12,17} y largo plazo¹⁸. Además, se constataron resultados prometedores de los SFA sin polímero en un ensayo a gran escala en el que se incluyó a pacientes con alto riesgo hemorrágico¹⁹.

El principal hallazgo de este estudio fue que no se observaron indicios de diferencias en los resultados según el SFA reestenótico fuera sin polímero o recubierto con polímero. Que se sepa, este es el primer estudio que compara los resultados de pacientes tratados por RS en *stents* sin polímero frente a *stents* recubiertos con polímero duradero. Además, la tasa de seguimiento angiográfico tras la nueva intervención fue alta (83,4%) y, en consecuencia, los hallazgos relacionados con los resultados angiográficos probablemente sean sólidos²⁰. Además, los pacientes que sufrieron una reestenosis portadores de SFA sin polímero y SFA recubiertos de polímero coincidieron en el momento del implante original del *stent*, ya que la asignación al tratamiento fue aleatoria. Las observaciones deberían interpretarse teniendo en cuenta que los *stents* sin polímero y los *stents* con polímero duradero estudiados diferían en otros aspectos además de la presencia o ausencia de recubrimiento de polímero (p. ej., estructura del *stent*, tipo de fármaco liberado), aunque esto es inevitable cuando se comparan

los *stents* disponibles en el mercado que combinan componentes específicos del *stent* en un único dispositivo.

Son numerosas las razones que podrían explicar que no se hayan observado diferencias entre los grupos de tratamiento. En primer lugar, el tipo de SFA reestenótico, independientemente de que sea sin polímero o recubierto, puede no influir demasiado en los resultados posteriores al tratamiento de la RS. En segundo lugar, este estudio es observacional y la existencia de algunas diferencias entre los grupos de tratamiento en el momento del tratamiento de la RS puede haber ocultado la existencia de cualquier efecto real. En tercer lugar, los dispositivos utilizados para tratar a los 2 grupos en el momento de aparición de la RS fueron en cierto modo diferentes. En realidad, aunque la proporción de pacientes tratados con nuevo implante de SFA fue similar, fueron más los pacientes con SFA sin polímero sometidos a angioplastia con balón recubierto de fármaco que con balón no recubierto. Puesto que los cardiólogos intervencionistas que realizaron la nueva intervención conocían el tipo de SFA subyacente, no puede excluirse el riesgo de sesgo de selección del tratamiento. Sin embargo, el análisis multivariable ajustado por los distintos tipos de tratamiento —SFA de primera generación, SFA de segunda generación, angioplastia con balón o angioplastia con balón recubierto de fármaco— mostró que no había diferencias. Por último, este estudio carece de suficiente potencia estadística para detectar diferencia alguna en los resultados clínicos. Se estimó que un tamaño de la muestra de 326 pacientes con una incidencia de eventos del 35%, una proporción del muestreo de 2 y una diferencia estadísticamente significativa del 5% tendrían una potencia del 62% para detectar una diferencia del 20% entre los grupos de tratamiento. En consecuencia, es posible que sea necesario un estudio con mayor número de pacientes para detectar diferencias.

CONCLUSIONES

Los resultados clínicos y angiográficos posteriores al tratamiento de la RS en SFA de sirolimus y probucol sin polímero fueron similares a los obtenidos tras el tratamiento de la RS en SFA con zotarolimus y polímero duradero.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la contribución de los investigadores del ensayo ISAR-TEST 5.

FINANCIACIÓN

Esta investigación contó con la financiación parcial de la Bavarian Research Foundation (BFS-ISAR Aktenzeichen AZ: 504/02 y BFS-DES Aktenzeichen AZ: 668/05) y Séptimo Programa Marco (FP7) de la Unión Europea (PRESTIGE 260309).

CONFLICTO DE INTERESES

M.J. comunica que es asesor en Biotronik y Orbus Neich y que recibe financiación para la investigación por parte de Biotronik y Orbus Neich. R.A.B. comunica retribuciones personales de B. Braun Melsungen AG, Biotronik, Boston Scientific y Micell Technologies, así como subvenciones para su institución de Boston Scientific y Celonova Biosciences ajenas al trabajo presentado.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Varios estudios han mostrado que los resultados de los pacientes tratados por reestenosis de SFA son peores que los de los pacientes tratados por reestenosis de *stents* metálicos.
- A pesar de que se desconoce cuáles son las razones de esta diferencia, puede que tenga relación con el efecto adverso de los recubrimientos de polímero, que permanecen en la estructura del *stent* mucho tiempo después de haber realizado su función (liberación de fármaco).
- Se analizó a los pacientes incluidos en un ensayo clínico aleatorizado y a gran escala que comparaba los SFA sin polímero y los SFA con polímero duradero que presentaban reestenosis y comparaba los resultados tras la intervención por reestenosis según el tipo del *stent* original.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Una gran proporción de los pacientes que se sometieron a una nueva intervención por RS del SFA se sometieron a una nueva angiografía (83,4%).
- No se observaron diferencias en la reestenosis binaria recurrente en función de si el *stent* reestenoso era sin polímero o con recubrimiento de polímero duradero.
- La tasa de eventos adversos durante el seguimiento también fue comparable entre los pacientes tratados por reestenosis del SFA sin polímero y del SFA con polímero duradero, incluso después de ajustar en función de las diferencias en el tratamiento recibido.

BIBLIOGRAFÍA

- Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2659–2673.
- 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.
- Giacoppo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ*. 2015;351:h5392.
- Schwalm T, Carlsson J, Meissner A, Lagerqvist B, James S. Current treatment and outcome of coronary in-stent restenosis in Sweden: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *EuroIntervention*. 2013;9:564–572.
- Byrne RA, Cassese S, Windisch T, et al. Differential relative efficacy between drug-eluting stents in patients with bare metal and drug-eluting stent restenosis; evidence in support of drug resistance: insights from the ISAR-DESIRE and ISAR-DESIRE 2 trials. *EuroIntervention*. 2013;9:797–802.
- Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A, et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1975–1982.
- Serruys PW, Sianos G, Abizaid A, et al. The effect of variable dose and release kinetics on neointimal hyperplasia using a novel paclitaxel-eluting stent platform: the Paclitaxel In-Stent Controlled Elution Study (PISCES). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:253–260.
- Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati A. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *Lancet*. 2017;390:781–792.
- Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation*. 2014;129:211–223.
- Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1500–1510.
- Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J*. 2015;36:2147–2159.
- Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probuco-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Investigators. Polymer-free sirolimus- and probu- col-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probuco-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation*. 2011;124:624–632.
- Almalla M, Pross V, Marx N, Hoffmann R. Effectiveness of everolimus-eluting stents in the treatment of drug-eluting stent versus bare-metal stent restenosis. *Coron Artery Dis*. 2012;23:492–496.
- Toelg R, Merkely B, Erglis A, et al. DELUX investigators. Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real-world DELUX registry. *EuroIntervention*. 2014;10:591–599.
- Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Garcia Del Blanco B; 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;9:7.
- Habara S, Kadota K, Shimada T, et al. Late Restenosis After Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty Occurs in Patients With Drug-Eluting Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:14–22.
- Romaguera R, Gomez-Hospital JA, Gomez-Lara J, et al. A Randomized Comparison of Reservoir-Based Polymer-Free Amphiphilic-Eluting Stents Versus Everolimus-Eluting Stents With Durable Polymer in Patients With Diabetes Mellitus: The RESERVOIR Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:42–50.
- Kufner S, Sorges J, Mehilli J, et al. ISAR-TEST-5 Investigators. Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probuco-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents: 5-Year Results of the ISAR-TEST-5 Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:784–792.
- Garot P, Morice MC, Tresukosol D, et al. LEADERS FREE Investigators. 2-Year Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:162–171.
- Kuntz RE, Safian RD, Levine MJ, Reis GJ, Diver DJ, Baim DS. Novel approach to the analysis of restenosis after the use of three new coronary devices. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1493–1499.