

Stents liberadores de droga en el tratamiento de la reestenosis intrastent difusa: predictores clínicos y angiográficos de eventos

JORGE LEGUIZAMÓN^{MTSAC, FSCAI, FACC}, GUSTAVO SCHIPANI, DIONISIO CHAMBRE, FABIÁN AZZARI, GUSTAVO ANDERSEN[†], ALEJANDRO FERNÁNDEZ[‡], GONZALO ROMERO, RICARDO NAUWERK^{MTSAC}, ERNESTO TORRESANI^{FSCAI}, GUILLERMO MARTINO

Recibido: 07/05/2009
Aceptado: 22/08/2009

Dirección para separatas:

Dr. Jorge Leguizamón
Juncal 3002 - 7° Piso
(1425) Buenos Aires, Argentina
e-mail:
jorgehleguizamon@arnet.com.ar

RESUMEN

Introducción

El tratamiento de la reestenosis intrastent (RIS) difusa con balón, *stent* o aterectomía tiene una tasa alta de recurrencia (~35-80%). Por ello, los *stents* liberadores de droga (SLD) constituyen la primera elección para su tratamiento. Sin embargo, hay escasa información sobre predictores de eventos a largo plazo.

Objetivo

Evaluar la relación entre las variables clínicas y angiográficas con la ocurrencia de eventos alejados en el tratamiento de las RIS difusas con SLD en una población no seleccionada.

Material y métodos

Entre enero de 2004 y julio de 2008, 110 pacientes consecutivos con 125 lesiones por RIS difusa recibieron el implante de 137 SLD. Se utilizaron solamente SLD disponibles en el mercado (Cypher® 40,0%, Taxus® 51,8% y Endeavor® 9,1%). Durante el seguimiento se evaluó la incidencia de muerte, infarto agudo de miocardio o reintervención. La influencia de las variables clínicas, angiográficas y del procedimiento sobre dichos eventos se analizó en un modelo de regresión logística.

Resultados

Se logró tratar con éxito todas las lesiones. La incidencia de eventos al mes fue del 3,6% (IC 95% 1,2-8,5%). Hubo una muerte y cuatro pacientes requirieron reintervención, dos de ellos por trombosis del *stent*.

El seguimiento medio fue de 18 meses. No hubo casos de trombosis definida del *stent*. Tres pacientes fallecieron (dos luego de una cirugía de revascularización miocárdica y otro de muerte súbita). Diez pacientes requirieron reintervención de la lesión responsable (9,1%), cinco de los cuales fueron tratados en forma percutánea.

La incidencia global de eventos clínicos adversos fue del 13,6% (IC 95% 8,1-21,0%). En el análisis multivariado, la diabetes insulínica (OR 6,44, p = 0,02), la enfermedad de múltiples vasos (OR 5,78, p = 0,02) y el tipo de RIS según Mehran (OR 2,74, p = 0,04) fueron predictores independientes de eventos. La insuficiencia renal crónica y el tratamiento de obstrucciones en puentes venosos mostraron una tendencia no significativa. El área bajo la curva ROC fue de 0,80 (IC 95% 0,65-0,94).

Conclusiones

Los SLD son seguros y efectivos en el tratamiento de la RIS difusa en pacientes no seleccionados. La evolución en el seguimiento puede predecirse sobre la base de variables clínicas y angiográficas.

REV ARGENT CARDIOL 2009;77:465-470.

Palabras clave >

Stent - Drogas - Estenosis

Abreviaturas >

BTI	Braquiterapia intracoronaria	SC	Stent convencional
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica	SLD	Stent liberador de droga
IAM	Infarto agudo de miocardio	SLP	Stent liberador de paclitaxel
RIS	Reestenosis intrastent	SLS	Stent liberador de sirolimus
RLR	Reintervención de la lesión responsable	SLZ	Stent liberador de zotarolimus
RVR	Reintervención del vaso responsable	TEP	Tromboembolia pulmonar

Artery Group (Clínica Bazterrica, Clínica Santa Isabel, Sanatorio Franchín, Sanatorio La Florida, Sanatorio Modelo de Quilmes). Buenos Aires, Argentina

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

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

^{FSCAI} Fellow of the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions

^{FACC} Fellow of the American College of Cardiology

INTRODUCCIÓN

El empleo de *stents* liberadores de droga (SLD) en el tratamiento de obstrucciones coronarias *de novo* ha reducido drásticamente la reestenosis y la necesidad de reintervención en comparación con los *stents* convencionales (SC). (1)

En los últimos años, varios registros y estudios aleatorizados extendieron las indicaciones de los primeros al tratamiento de la reestenosis *intrastent* (RIS) de los SC y en la actualidad desplazan a la angioplastia con balón y a la braquiterapia intracoronaria (BTI). (2) Más allá de esto, cierto número de pacientes requerirá aún nuevas intervenciones por recidiva del fenómeno de RIS en el SLD implantado.

Teniendo en cuenta la escasa bibliografía disponible al respecto, el objetivo de este trabajo es determinar las variables asociadas con la falla de los SLD en una población no seleccionada de pacientes con RIS difusa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Registro prospectivo realizado en cinco centros médicos (tres de Capital Federal y dos del Gran Buenos Aires).

Selección de la población

Se incluyeron en forma consecutiva pacientes con evidencia angiográfica de RIS difusa de SC pasible de tratamiento percutáneo con implante de SLD.

La elección del tipo de tratamiento y de SLD quedó librada al criterio del operador. Se utilizaron solamente SLD [sirolimus (SLS), paclitaxel (SLP) y/o zotarolimus (SLZ)] disponibles en el mercado.

Definiciones

- *RIS difusa*: largo de la obstrucción superior a 10 mm.
- *Patrón de RIS según Mehran*: **I**, incluye lesiones focales (≤ 10 mm); **II**, lesiones > 10 mm por dentro del *stent*; **III**, lesiones > 10 mm con extensión por fuera del *stent* y **IV**, lesiones oclusivas. (3)
- *Trombosis del stent*: se evaluó la ocurrencia de eventos confirmados y probables de acuerdo con el Academic Research Consortium. (4)
- *Trombosis confirmada (definida)*: síndrome coronario agudo con evidencia de trombosis u oclusión por angiografía o autopsia.
- *Trombosis probable*: muerte sin explicación alternativa dentro de los 30 días del procedimiento o IAM en el territorio del vaso responsable sin confirmación angiográfica.
- *Reintervención de la lesión responsable (RLR)*: necesidad de aplicar nuevos procedimientos percutáneos o quirúrgicos por desarrollo de reestenosis en el SLD implantando (incluyendo sus márgenes).
- *Reintervención del vaso responsable (RVR)*: necesidad de aplicar nuevos procedimientos percutáneos o quirúrgicos al vaso que recibió el SLD implantando.
- *Insuficiencia renal crónica*: creatinina sérica previa a la intervención mayor o igual a 1,5 mg/dl.

Seguimiento

Durante el seguimiento se registraron ocurrencia de muerte, IAM, trombosis del *stent* y necesidad de rein-

tervención de la lesión responsable (ya sea por catéteres o cirugía).

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como mediana (percentil 25/75%) y las categóricas como porcentajes.

Las diferencias entre grupos se evaluaron con la prueba de Mann-Whitney o la de Fisher según se tratase de variables continuas o categóricas.

Se determinaron las variables relacionadas con la ocurrencia de eventos combinados (muerte, IAM o RLR) y se ingresaron en un modelo de regresión logística. El poder de discriminación del modelo se evaluó por análisis de la curva ROC. Por último, se utilizó la prueba de chi cuadrado de tendencia para evaluar la distribución lineal de los eventos según el número de variables predictoras.

Se consideró estadísticamente significativo todo valor de $p \leq 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con el *software* Stats Direct (versión 2.3.1) y EPI Info (versión 6.04d) (<http://www.cdc.gov/epiinfo>).

RESULTADOS

Entre enero de 2004 y julio de 2008, 110 pacientes consecutivos con 125 obstrucciones por RIS difusa recibieron el implante de 137 SLD (Cypher® 40,0%, Taxus® 51,8% y Endeavor® 9,1%).

En las Tablas 1 y 2 se detallan las características clínicas y angiográficas de los pacientes.

Se logró éxito técnico en el 100% de los casos. Cuatro pacientes requirieron reintervención urgente, uno por oclusión de una rama secundaria, otro por aparición de una disección distal y dos por trombosis del *stent*, de los cuales uno falleció. La incidencia de eventos adversos durante el primer mes fue del 3,6% (IC 95% 1,2-8,5%).

El seguimiento medio fue de $18 \pm 13,2$ meses. No hubo casos de trombosis definida del *stent*. Tres pacientes murieron (dos luego de una CRM y otro en forma súbita, este último por TEP confirmada por necropsia). Diez pacientes requirieron reintervención de la lesión responsable (9,1%, IC 95% 4,7-15,6%), de los cuales cinco fueron tratados en forma percutánea y el resto en forma quirúrgica.

La incidencia global de eventos clínicos adversos fue del 13,6% (IC 95% 8,1-21,0%). En la Figura 1 se muestra la curva de supervivencia libre de eventos adversos, con un tiempo medio de 53 meses (IC 95% 48,1-58,9 meses).

Predictores de eventos en el seguimiento

En el análisis multivariado, la diabetes insulino-dependiente (OR 6,44, $p = 0,02$), la intervención de múltiples vasos (OR 5,78, $p = 0,02$) y el patrón de RIS según Mehran (OR 2,74, $p = 0,04$) fueron predictores independientes de eventos. La insuficiencia renal crónica y el tratamiento de obstrucciones en puentes venosos mostraron una tendencia no significativa.

El 14,5% ($n = 16$) de los pacientes no presentó ninguna variable predictora de eventos, mientras que el 52,7% ($n = 58$), el 28,2% ($n = 31$) y el 4,5% ($n = 5$)

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Variable	Sin evento (n = 95)	Evento (n = 15)	p
Edad	60,8 ± 10,3	59,6 ± 15,2	0,77
Sexo femenino	13,7%	20,0%	0,52
Dislipidemia	67,4%	73,3%	0,64
Hipertensión arterial	61,1%	46,7%	0,29
Tabaquismo actual	34,7%	26,7%	0,54
AHF	10,5%	6,7%	0,64
DM	34,7%	53,3%	0,17
DM insulino dependiente	7,4%	33,3%	0,003
IRC	13,7%	33,3%	0,06
CRM previa	10,5%	26,7%	0,08
IGP IIb-IIIa	66,3%	86,7%	0,11

AHF: Antecedentes familiares. DM: Diabetes mellitus. IRC: Insuficiencia renal crónica. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. IGP: Inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa.

Tabla 2. Características angiográficas de los pacientes

Variable	Sin evento (n = 95)	Evento (n = 15)	p
Vasos > 50%	1,7 ± 0,8	2,1 ± 0,7	0,06
Múltiples vasos	47,4%	80,0%	0,02
Vaso tratado			
Tronco	1,1%	0%	0,69
DA	53,7%	66,6%	0,35
CX	27,4%	33,3%	0,63
CD	25,3%	13,3%	0,31
Puente venoso	2,1%	13,3%	0,03
Vasos RIS tratados	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,5	0,09
≥ 2 vasos tratados	10,5%	26,7%	0,08
Lesiones RIS tratadas	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,5	0,07
≥ 2 lesiones tratadas	13,7%	33,3%	0,06
Diámetro vaso	2,9 ± 0,3 mm	2,9 ± 0,4 mm	0,49
Longitud obstrucción	20,3 ± 8,8 mm	22,1 ± 7,3 mm	0,23
Mehran obstrucción	2,7 ± 0,7	3,0 ± 0,7	0,07
Mehran 3 o 4	56,8%	80,0%	0,09
Longitud del stent	30,4 ± 9,8 mm	31,1 ± 9,3 mm	0,73
Droga stent liberador			
Paclitaxel	51,6%	53,3%	0,90
Sirolimus	41,1%	33,1%	0,57
Zotarolimus	8,4%	13,1%	0,30
Rotablator®	4,5%	15,4%	0,15
Balón cortante	30,5%	13,3%	0,17
Modificación placa	33,7%	26,7%	0,59

presentaron una, dos o tres variables, respectivamente. La incidencia de eventos aumentó en forma progresiva según el número de variables predictoras presentes (chi cuadrado de tendencia lineal, $p < 0,001$) (Figura 2).

El área bajo la curva ROC del modelo fue 0,80 (IC 95% 0,65-0,94), con un valor predictivo negativo del 94,6% y un valor predictivo positivo del 30,6%.

Análisis de subgrupos

Diabetes: la incidencia de eventos en pacientes diabéticos insulino dependientes ($n = 12$) fue del 41,7%. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos entre pacientes diabéticos no insulino dependientes ($n = 28$, 10,7%) y no diabéticos ($n = 62$, 11,3%).

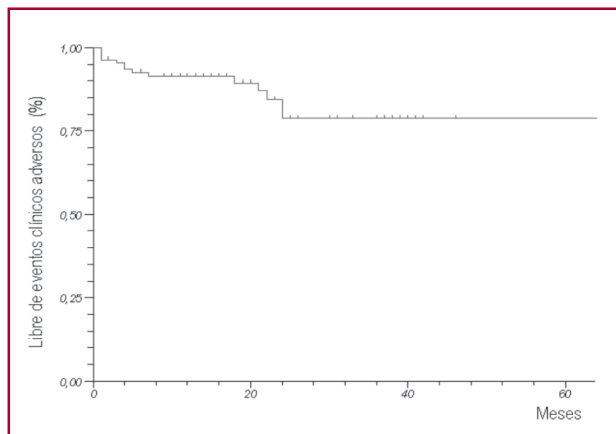


Fig. 1. Curva de supervivencia libre de eventos clínicos adversos.

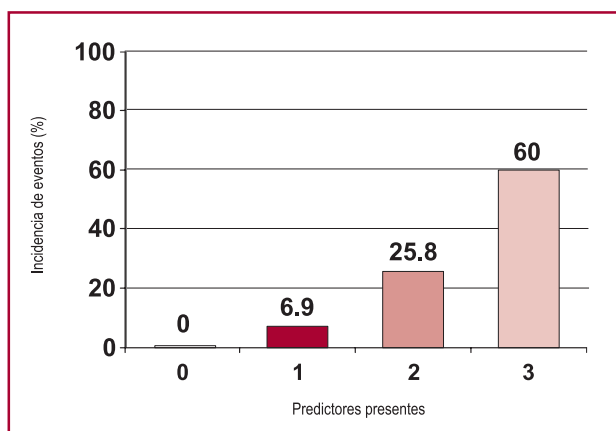


Fig. 2. Incidencia de eventos según el número de variables predictoras.

Intervención de múltiples vasos: la incidencia de eventos fue del 6,3%, 30,8% y 21,1% en pacientes con enfermedad coronaria de uno, dos y tres vasos, respectivamente ($p = 0,06$).

Vaso tratado: la incidencia de eventos fue del 16,4%, 16,1% y 7,7% según el vaso tratado fuese la arteria descendente anterior, la circunfleja o la coronaria derecha. Las comparaciones entre los distintos vasos, así como entre la arteria coronaria derecha e izquierda ($p = 0,26$), no mostraron diferencias significativas.

Patrón angiográfico de reestenosis: los pacientes con patrones de RIS más graves según la clasificación de Mehran tuvieron una incidencia mayor de eventos. La incidencia de eventos fue del 7,1%, 16,7% y 25,0% para las obstrucciones tipo II, III y IV, respectivamente (chi cuadrado de tendencia lineal = 0,07).

Tipo de stent liberador utilizado: de los 101 pacientes que recibieron un SLS, 13 presentaron eventos clínicos (11,8%); esto ocurrió en 8 de los 56 pacientes (14,0%) que recibieron un SLP y en 2 de los

10 pacientes (20,0%) que recibieron un SLZ. La comparación entre los tres tipos de stent, así como entre los stents con eficacia clínica demostrada en el tratamiento de la RIS (SLS-SLP en oposición a los SLZ), no mostró diferencias significativas.

DISCUSIÓN

El presente estudio confirma que los SLD son eficaces y seguros en el tratamiento de la RIS difusa; son destacables la ausencia de trombosis tardía y la tasa baja de reintervención aun sin utilización de rutina de ecografía intravascular en la optimización del resultado final.

Estos resultados son concordantes con los comunicados por otros grupos nacionales (5) e internacionales. (6-9)

Predictores de eventos en el tratamiento de la reestenosis intrastent

La evolución alejada de pacientes tratados por RIS de SC depende de factores relacionados con el paciente, angiográficos (10-12) y del procedimiento. (13)

Sin embargo, la clasificación de Mehran permitió una aproximación terapéutica mejor a la RIS. Se basa en el patrón de distribución de la hiperplasia intimal en referencia al stent. El patrón tipo I se encontró en el 42% de los pacientes, el tipo II en el 21%, el tipo III en el 30% y el tipo IV en el 7%, en los que la necesidad de reintervención fue del 19%, 35%, 50% y 83%, respectivamente ($p < 0,001$). En el análisis multivariado fueron predictores independientes de reintervención la diabetes (OR 2,8, $p = 0,0003$), la RIS recurrente previa (OR 2,7, $p = 0,0006$) y el patrón de RIS (OR 1,7, $p = 0,038$). (3)

SLD en la reestenosis intrastent

La introducción de los SLD en el tratamiento de la RIS redujo significativamente la necesidad de reintervención respecto de la angioplastia con balón (OR 0,31, IC 0,19-0,51) y de la BTI (OR 0,44; IC 0,28-0,69), sin diferencias en la mortalidad (OR 0,63, IC 0,22-1,85; $p = 0,41$) o la trombosis del stent (OR 0,85, IC 0,28-2,64; $p = 0,79$). (2) A su vez, el seguimiento alejado de los estudios aleatorizados SISR, (14) RIBS-II (15) y TAXUS V (16) demostró la persistencia de su beneficio clínico.

De estos estudios, el seguimiento a 4 años del estudio RIBS-II (15) es particularmente interesante. La ocurrencia de eventos clínicos se asoció en forma independiente con la RIS precoz (OR 2,92, IC 1,57-5,43; $p = 0,001$), las obstrucciones ostiales (OR 2,34, IC 1,10-4,98; $p = 0,04$), el patrón de RIS según Mehran (OR 3,04, IC 1,06-8,75; $p = 0,02$) y con el no uso de SLD (OR 2,30, IC 1,21-4,40; $p = 0,01$). Por otro lado, la necesidad de RVR se asoció en forma independiente con el antecedente de infarto de miocardio (OR 0,47, IC 0,24-0,94; $p = 0,03$), la RIS precoz (OR 2,74, IC 1,40-5,38; $p = 0,004$), las obstrucciones ostiales (OR

2,32, IC 1,05-5,27; $p = 0,06$), las obstrucciones complejas según el ACC/AHA (OR 3,50, IC 0,82-14,9; $p = 0,05$), el patrón de RIS según Mehran (OR 3,92, IC 0,88-17,3; $p = 0,03$) y el no uso de SLD (OR 2,88, IC 1,39-5,96; $p = 0,003$).

El registro prospectivo TRUE mostró que tanto la diabetes como el síndrome coronario agudo como forma de presentación se asociaron en forma independiente con la ocurrencia de reintervención y eventos mayores en 244 pacientes con RIS que recibieron SLS. En pacientes diabéticos y no diabéticos, la incidencia de reintervención fue del 11,6% *versus* el 2,7% ($p = 0,01$), mientras que en pacientes con síndromes coronarios agudos y estables fue del 11,1% *versus* el 2,3%, respectivamente ($p = 0,007$). (17)

Habara y colaboradores evaluaron 250 pacientes consecutivos con 275 obstrucciones por RIS tratados con SLS. Fueron predictores independientes de recidiva el tratamiento de una RIS recurrente (OR 1,94, IC 0,94-4,06; $p = 0,05$), el diámetro de referencia inferior a 2,5 mm (OR 2,41, IC 1,05-5,41; $p = 0,03$), las obstrucciones difusas (OR 4,48, IC 2,12-9,94; $p = 0,0001$) y los pacientes en diálisis crónica (OR 4,72, IC 1,42-15,7; $p = 0,01$). (18)

A su vez, el estudio de Fujii y colaboradores mostró que la infraexpansión se asoció significativamente con la ocurrencia de recidiva en pacientes con RIS tratados con SLS. (19)

Por último, es particularmente interesante en nuestro registro el hecho de que la enfermedad de múltiples vasos se asoció con necesidad de reintervenir la lesión tratada. Esto plantea como hipótesis que una enfermedad aterosclerótica globalmente más agresiva sería un indicador de evolución aun en la RIS.

Limitaciones del estudio

El estudio presenta algunas limitaciones:

Primero, el tamaño de la muestra y por consiguiente el número de eventos en el seguimiento son escasos, lo cual influye directamente en el número de predictores identificables.

Segundo, el análisis angiográfico y cualitativo de las obstrucciones tratadas no fue centralizado, sino realizado por cada operador luego del procedimiento.

Tercero, la necesidad de evaluación funcional y/o invasiva durante el seguimiento quedó librada al médico de cabecera. Por lo tanto, es probable que algunos pacientes con recidiva de síntomas leves o isquemia silente por reestenosis del SLD no hayan sido identificados.

Cuarto, no se realizó en forma sistemática medición de la hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos con el fin de relacionar, tal como lo sugieren varios autores, (20, 21) el control del cuadro metabólico con la evolución alejada.

Más allá de esto, consideramos importante conocer en nuestra población de RIS los predictores de eventos de los SLD. A pesar de que el patrón de utilización de SLD en nuestro país difiere significati-

vamente de varios registros europeos y de los Estados Unidos, nuestros resultados son concordantes con los comunicados por dichos grupos.

CONCLUSIONES

Los *stents* liberadores de droga son efectivos en el tratamiento de la RIS difusa. Su aplicación en una población no seleccionada muestra resultados concordantes con los hallados en la bibliografía.

En este contexto, la diabetes insulínica, el tratamiento de múltiples lesiones y el tipo de RIS se asocian con eventos en el seguimiento. El poder discriminativo de estos predictores emergentes, aun siendo moderado, nos conmina a optimizar el resultado primario, implementando la técnica más depurada, conduciendo las intervenciones con IVUS, identificando y modificando apropiadamente una eventual infraexpansión del *stent* y seleccionando el SLD más efectivo.

SUMMARY

Drug Eluting Stents for the Treatment of Diffuse In-Stent Stenosis: Clinical and Angiographic Predictors of Events

Background

The use of balloon angioplasty, stent implant or atherectomy for the treatment of in-stent restenosis (ISR) has high recurrence rates (~35-80%). For this reason, drug eluting stents (DESs) are the treatment of choice of this condition. However, there is little information regarding predictors of long-term events.

Objective

To evaluate the relation between clinical and angiographic variables with the occurrence of long-term events in an unselected population with diffuse ISR treated with DESs.

Material and Methods

Between January 2004 and July 2008, 137 DESs were implanted in 125 coronary artery lesions from 110 patients with ISR. We only used the currently devices available (Cypher® 40.0%, Taxus® 51.8% and Endeavor® 9.1%). The incidence of mortality, acute myocardial infarction or reintervention was evaluated during follow-up. A logistic regression model was used to analyze the influence of clinical and angiographic variables and of the procedure on the presence of events.

Results

All lesions were successfully treated. The incidence of events after one month was 3.6% (95% CI: 1.2-8.5%). One patient died and four patients underwent reintervention, two of them due to in-stent thrombosis.

Mean follow-up was 18 months. There were no cases of defined in-stent thrombosis. Three patients died (two after coronary artery bypass graft surgery and one due to sudden death). Ten patients required reintervention of the culprit vessel (9.1%); five of them underwent percutaneous revascularization.

The global incidence of adverse clinical events was 13.6% (95% CI: 8.1-21.0%). Multivariate analysis identified insu-

lin-dependent diabetes mellitus (OR 6.44, $p=0.02$), multivessel disease (OR 5.78, $p=0.02$) and ISR Mehran type (OR 2.74, $p=0.04$) as independent predictors of events. Renal chronic failure and treatment of venous graft obstructions showed a non significant trend. The area under the ROC curve was 0.80 (95% CI: 0.65-0.94).

Conclusions

Drug eluting stents are safe and effective for the treatment of ISR in unselected patients. Long-term outcomes may be predicted based on clinical and angiographic variables.

Key words > Stent - Drugs - Stenosis

BIBLIOGRAFÍA

- Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937-48.
- Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Pérez-Vizcayno MJ, Mehilli J, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:616-23.
- 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.
- Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
- Albertal M, Cura F, Padilla L, Thierer J, Botto F, Trivi M y col. Uso de stent liberador de droga para el tratamiento de la reestenosis intrastent en la práctica diaria. Resultado de un centro de alto volumen en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:243-8.
- Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al; ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-71.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez JR, et al; RIBS-II Investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2152-60.
- Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, et al; TAXUS V ISR Investigators. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006;295:1253-63.
- Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, et al; SISR Investigators. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006;295:1264-73.
- Alfonso F, Augé JM, Zueco J, Bethencourt A, López-Mínguez JR, Hernández JM, et al; RIBS Investigators. Long-term results (three to five years) of the Restenosis Intrastent: Balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:756-60.
- Ragosta M, Samady H, Gimble LW, Sarembock IJ, Fenster M, Powers ER. Percutaneous treatment of focal vs. diffuse in-stent restenosis: a prospective randomized comparison of conventional therapies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:344-9.
- Alfonso F, Cequier A, Angel J, Martí V, Zueco J, Bethencourt A, et al; Restenosis Intra-stent Balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) Investigators. Value of the American College of Cardiology/American Heart Association angiographic classification of coronary lesion morphology in patients with in-stent restenosis. Insights from the Restenosis Intra-stent Balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) randomized trial. *Am Heart J* 2006;151:681.e1-681.e9.
- Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Deforet MF, Gupta S, Bassand JP. Predictors of event-free survival after repeat intracoronary procedure for in-stent restenosis; study with angiographic and intravascular ultrasound imaging. *Eur Heart J* 2000;21:754-62.
- Holmes DR Jr, Teirstein PS, Satler L, Sketch MH Jr, Popma JJ, Mauri L, et al; SISR Investigators. 3-year follow-up of the SISR (Sirolimus-Eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:439-48.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez JR, et al; RIBS-II Investigators. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1621-7.
- Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Kent K, McGarry T, Turco MA, et al; TAXUS V ISR Investigators. Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare metal stent restenosis: the TAXUS V ISR trial. *Eur Heart J* 2008;29:1625-34.
- Liistro F, Fineschi M, Angioli P, Sinicropi G, Falsini G, Gori T, et al. Effectiveness and safety of sirolimus stent implantation for coronary in-stent restenosis: the TRUE (Tuscany Registry of Sirolimus for Unselected In-Stent Restenosis) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:270-5.
- Habara S, Mitsudo K, Goto T, Kadota K, Fujii S, Yamamoto H, et al. The impact of lesion length and vessel size on outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Heart* 2008;94:1162-5.
- Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y, Carlier SG, Takebayashi H, Yasuda T, et al. Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Circulation* 2004;109:1085-8.
- Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:8-14.
- De Luca L, De Persio G, Minati M, Iacoboni C, Fedele F. Effects of abciximab and preprocedural glycemic control in diabetic patients undergoing elective coronary stenting. *Am Heart J* 2005;149:1135.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.