

GUÍA DE MANEJO DE LA RESTENOSIS CORONARIA

Dr. Nombre Apellido.

Introducción

En comparación con la angioplastia con balón, los *stents* coronarios ofrecen la ventaja de reducir el cierre abrupto del vaso durante el procedimiento al limitar las disecciones originadas por el balón y el retroceso elástico del vaso, lo cual se traduce en disminución del infarto periprocedimental y, a largo plazo, en decremento de la tasa de restenosis clínica y angiográfica. Debido a este hecho, hoy en día se utilizan ampliamente en más de 95% de las intervenciones coronarias.

De otra parte, el advenimiento de los nuevos *stents* liberadores de medicamento, ha permitido disminuir aun más la restenosis, alcanzando cifras antes inimaginables, incluso de menos de un dígito a seis meses, de acuerdo con estudios iniciales en lesiones no complejas.

Palabras clave: restenosis coronaria, *stent* coronario, *stents* liberadores de medicamento, tratamiento restenosis.

Alcance y objetivo

Ofrecer un lineamiento general para el médico que tiene a su cargo el cuidado de pacientes coronarios que han sido sometidos a intervenciones percutáneas con implantación de *stent* con el fin de orientar su proceso diagnóstico y terapéutico.

Fuentes de búsqueda

Aunque no existe una guía dedicada a este tema en la literatura mundial, se realizó una revisión exhaustiva en las bases de datos más consultadas, tales como *PubMed*, *The Cochrane Library* y *LILACS*, desde 1998 has-

ta 2010, con énfasis en revisiones clínicas, meta-análisis y ensayos terapéuticos. Se hizo especial énfasis en las guías europeas y americanas de intervencionismo percutáneo 2005, en la sección de restenosis coronaria del *stent*.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

- Clase I: existe evidencia indiscutible y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es útil y efectivo.
- Clase II: la evidencia es más discutible y/o existen divergencias en las opiniones sobre la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.
- Clase IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
- Clase IIb: la utilidad/eficacia está menos fundamentada por la evidencia/opinión.
- Clase III: existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento no es útil y efectivo, y en algunos casos puede ser peligroso.

En adición a lo anterior, el peso de la evidencia que da soporte a las recomendaciones se clasifica de la siguiente manera:

- Nivel de evidencia A: datos derivados de múltiples estudios clínicos aleatorizados o meta-análisis.
- Nivel de evidencia B: datos derivados de un solo estudio aleatorizado o múltiples estudios no aleatorizados.

- Nivel de evidencia C: únicamente opiniones o consenso entre expertos, y reportes de casos.

Definiciones

La restenosis intra-coronaria del *stent* se define como una estrechez nueva o recurrente que aparece luego del implante de este dispositivo o de haber realizado angioplastia. Por su parte, la restenosis angiográfica es aquella estrechez o estenosis de más del 50% comparada con el diámetro de referencia de la arteria relacionada. Ésta se puede evaluar por medio de ultrasonido intravascular o IVUS y a través de cuantificación angiográfica automatizada o QCA (1, 2). La restenosis con repercusión clínica ocurre en sólo una tercera parte de los pacientes con definición angiográfica de restenosis y a menudo requiere una nueva revascularización de la lesión diana (TLR) (1, 2).

La restenosis clínicamente significativa, es un evento más bien temprano, que ocurre en los primeros seis a doce meses luego del procedimiento (1-3). Después de un año, lo más posible es que la isquemia se deba a progresión de la enfermedad en el sitio o a nuevas lesiones en otros segmentos (3).

Aspectos epidemiológicos

Incidencia

Desde 1994, los estudios STRESS y BENES-TENT demostraron que la primera generación de *stents* (Palmaz-Schatz) comparada con la angioplastia sola con balón, presentaba menor restenosis clínica (TLR) y angiográfica a los seis meses (22% vs. 32%), cifras correspondientes a lesiones simples y focales con diámetros de más de 3 mm (4, 5) y de menos de 20 mm de longitud. Sin embargo, las tasas de restenosis varían según el grado de complejidad de la lesión a tratar y son mayores en

lesiones de pequeños vasos, lesiones largas y bifurcaciones u oclusiones totales, que no fueron evaluadas en estos estudios iniciales.

Los *stents* medicados supusieron un avance importante en el manejo de la restenosis intra-*stent* e incluso llegaron a reducir la tasa de revascularización de la lesión diana (TLR) hasta en 75% en comparación con los *stents* convencionales (6).

En un meta-análisis de 2006, en el que se incluyeron más de 7.000 pacientes y diecinueve estudios, y se compararon *stents* medicados con los convencionales, no se hallaron diferencias en cuanto a mortalidad por todas las causas y hubo una reducción importante en la restenosis angiográfica (10,5% vs. 31,7%), así como una disminución significativa de la revascularización de la lesión diana (TLR) (6% vs. 17%) (7).

Los grandes beneficios de los *stents* medicados en la disminución de la restenosis, superan los riesgos de la trombosis del *stent* cuando se asegura un suministro adecuado de antiplaquetarios al paciente (7).

Otras opciones terapéuticas para el manejo de la restenosis incluyen la nueva dilatación con balón, el implante de un segundo *stent* y la radiación intra-coronaria las cuales se utilizan con menos frecuencia por su baja efectividad, en cuanto a las primeras, y por la complejidad, en lo que respecta a las segundas.

Debido a que los *stents* medicados disminuyen notablemente la restenosis clínica y angiográfica, hoy en día la radiación intra-coronaria se usa cada vez menos para prevenir la restenosis intra-*stent*. En Colombia no existen equipos de radiación intra-coronaria.

Fisiopatología

La restenosis, con la consecuente reducción del diámetro luminal intra-*stent*, es el resultado de la injuria a las paredes del vaso, con una proliferación exagerada de tejido neointimal. Dicha proliferación a menudo se distribuye de forma difusa pero en ocasiones puede ser focal. Con el tiempo, la acumulación de matriz extracelular puede ser incluso mayor que la misma proliferación neointimal (8).

Aspectos clínicos

Predictores de la restenosis intra-stent

En diferentes estudios con *stents* convencionales, se encuentran tasas de restenosis tan bajas como del 16% en ausencia de factores de riesgo como diabetes, *stents* múltiples y diámetro luminal mínimo menor de 3 mm, y en otros estudios se observan tasas tan altas como del 59% en donde al menos estaban presentes tres factores de riesgo (12, 13).

Factores angiográficos

Se han identificado los siguientes:

- Lesión del tipo de la restenosis a tratar (14).
- Lesiones largas y uso de *stents* largos (15, 16).
- Vasos de pequeño calibre (17).
- Lesiones ostiales.
- Oclusiones totales.
- Puentes de vena safena.
- Diámetro luminal mínimo menor de 3 mm pos-procedimiento (20).

Criterios de evaluación de la restenosis

Pérdida luminal tardía

Se define como la diferencia entre el diámetro luminal mínimo conseguido luego del implante del *stent* y el diámetro luminal mínimo medido del sexto al octavo mes de seguimiento angiográfico. El diámetro luminal mínimo es un importante predictor de riesgo de restenosis clínica y la pérdida luminal tardía (late loss) es un indicador subrogado de restenosis que se utiliza comúnmente en los estudios clínicos actuales (21, 22).

Los estudios clínicos que han demostrado la menor tasa de revascularización de la lesión diana (TLR) de los *stents* medicados en comparación con los convencionales, también han encontrado una diferencia estadística sustancial en cuanto a la pérdida luminal tardía; entre 0 a 1 mm se asocia con riesgo incrementado de restenosis clínica (23).

Factores clínicos

Son muchos los factores que predicen restenosis y que han sido identificados en estudios con *stents* convencionales. Los más importantes incluyen: género femenino, diabetes, hipertensión, índice de masa corporal, enfermedad multivaso, y uso de múltiples *stents* e insuficiencia renal (24-26, 13).

Alergia de contacto

Una alergia conocida a algún material de los *stents* de acero inoxidable (níquel o molibdeno), contribuye a la restenosis. Los pacientes con alergia tienen peor pronóstico y más incidencia de restenosis intra-*stent* con más tasas de revascularización del vaso intervenido en comparación con el grupo control. (27).

Grosor de la celda del *stent*

Los estudios ISAR-STEREO 1 y 2, encontraron que aquellos *stents* con celdas o “struts” más delgadas (50 μ m) presentaban menos restenosis angiográfica a seis meses que aquellos con celdas gruesas (140 μ m) (18% vs. 31%) y revascularización de la lesión diámana (TLR) (12% vs. 22%) (28, 29).

Problemas mecánicos

Problemas técnicos o mecánicos como la mala aposición, la subexpansión, y la fractura del *stent* contribuyen notablemente a la restenosis. En un estudio con 1.090 pacientes con restenosis del *stent* convencional, y en quienes se estudiaron con IVUS, se encontró que hasta en 20% de los casos, la subexpansión del *stent* era un factor contribuyente. Estos hallazgos subrayan la necesidad de una implantación óptima de los *stents*, así como el uso de balones de alta presión posterior a la implantación con o sin IVUS (30).

Morfología de la lesión

La morfología de la lesión, según la clasificación del Comité de la Asociación Americana del Corazón y del Colegio Americano de Cardiología (ACC/AHA) (tipo A, B1, B2 y C), también es determinante para la restenosis, siendo las más complejas (B2 y C) las de peor pronóstico, cuando se comparan con las simples (A y B1). En un estudio la restenosis con *stents* convencionales fue de 33% vs. 25% (31).

Diabetes

Los pacientes con este tipo de enfermedades subyacentes son más propensos a presentar restenosis, y aun más cuando el tipo de diabetes es insulino-dependiente y no están normoglucémicos (32).

Criterios diagnósticos

La restenosis coronaria se sospecha por la presencia de nuevos síntomas o recurrencia de la angina que en su gran mayoría es del tipo estable en su presentación; sin embargo hasta 26% de los casos acuden al servicio de urgencias con síndrome coronario agudo; el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST está presente en 2% de los casos (9). El diagnóstico de restenosis del *stent* se confirma mediante angiografía coronaria; el diagnóstico no invasivo por resonancia magnética o tomografía computarizada aún está en investigación y no ha sido validado (10). En circunstancias especiales, podrían utilizarse pruebas no invasivas. No está justificado en un paciente asintomático.

Patrones de restenosis

La restenosis se clasifica tradicionalmente en focal o difusa; sin embargo la siguiente clasificación permite una mejor caracterización y pronóstico, si bien, cuanto más severa y agresiva, mayor es el porcentaje de revascularización subsecuente (11).

- Tipo I: estenosis focal de menos de 10 mm de longitud.
- Tipo II: estenosis intra-*stent* de más de 10 mm de longitud que no sale de los bordes del *stent*.
- Tipo III: estenosis intra-*stent* de más de 10 mm de longitud que se extiende por fuera de los bordes del *stent*.
- Tipo IV: oclusión total del *stent*.

Aspectos terapéuticos

Para algunos expertos el uso adjunto de IVUS es una ayuda para determinar la causa de la restenosis del *stent*, debido a que una buena proporción es producida por problemas mecánicos del *stent* como subexpansión y mala aposición.

Angioplastia sola

Desde los estudios iniciales con los *stents* de primera generación, la angioplastia sola con balón ha sido una estrategia aceptada para el tratamiento de la re-estenosis focal (tipo I) (33, 34). No obstante, los estudios de Eltchaninoff y colaboradores reportan resultados desalentadores con recurrencias de re-estenosis focal tipo I hasta de 50% y de 63% para la del tipo difuso (45).

La restenosis difusa (tipos II, III, IV), presenta una recurrencia de restenosis aun más alta cuando ésta es tratada sólo con balón. Por este motivo ha sido suplantada en su mayoría por la implantación repetida de un *stent* medicado tanto para la restenosis del *stent* convencional como para la de uno medicado. Implantar un segundo *stent* convencional para tratar la restenosis intra-*stent*, no tiene ninguna validez y no está recomendado (No existe aún recomendación III pero es casi un acuerdo generalizado entre expertos) (33, 35, 36).

Stents medicados para tratar la restenosis

Hoy día, la estrategia predilecta para tratar la restenosis es el uso de *stents* medicados,

Los estudios aleatorizados RIBIS-II e ISAR-DESIRE, mostraron beneficio del tratamiento de la restenosis de un *stent* convencional mediante el uso de *stents* medicados, en comparación con la sola angioplastia con balón. La restenosis angiográfica fue menor en el grupo de *stents* medicados con sirolimus y paclitaxel (14,3% vs. 21,7% vs. 44,6% con balón) (37, 38).

Otros estudios no aleatorizados también mostraron beneficios en otros tipos de restenosis más agresivas y complejas, como oclusiones crónicas, bifurcaciones y re-estenosis difusas del *stent* (39).

Las guías de 2005 de la ACC/AHA/SCAI y las de la Sociedad Europea de Cardiología, concluyeron que el peso de la evidencia está a favor de la eficacia de los *stents* medicados como tratamiento de la restenosis intra-*stent*, sobre el *stent* convencional. Esta recomendación continúa vigente en la actualización de estas guías en 2009 (Recomendación 1B).

Radiación intra-coronaria

La radiación intra-coronaria o braquiterapia, antes del advenimiento de los *stents* medicados, se usaba ampliamente para el tratamiento de la restenosis; sin embargo, la dificultad en su implementación, la tasa de trombosis y los resultados superiores en los estudios aleatorizados con *stents* medicados, la desplazó a un segundo plano. El estudio SISR con 384 pacientes mostró superioridad de los *stents* medicados con sirolimus en la restenosis angiográfica a los nueve meses (19,8% vs. 29,5%). Su uso es prácticamente exótico hoy en día (40).

Dispositivos especiales

Los dispositivos de revascularización especiales, tales como el rotablator, la angioplastia con láser y la aterectomía direccional, no han mostrado superioridad ante otras alternativas disponibles para el tratamiento de la restenosis.

Cutting-balloon

De acuerdo con los estudios aleatorizados RESCUT y REDUCE II, el cutting-balloon no ofrece ninguna ventaja cuando se compara con la angioplastia sola con balón en restenosis, y se comporta igual a ésta, mostrando algunos resultados adecuados cuando se utilizan en restenosis focales, pero desalentadores en restenosis complejas como las del tipo difuso (46). Las guías de intervencionismo percutáneo de la Sociedad Europea de

Cardiología, lo recomienda por encima de la angioplastia sola con balón como coadyuvante (no solo) en el tratamiento de la restenosis con braquiterapia para evitar el trauma del vaso en los bordes del *stent*. De otra parte, las guías americanas AHA/ACC no formulan ninguna recomendación al respecto y el tratamiento con *stents* medicados continúa siendo la primera elección (43, 44).

Angioplastia con balones medicados (liberadores de medicamento)

Los balones liberadores de medicamento son un tratamiento promisorio para la restenosis intra-*stent* tanto de los medicados como de los convencionales. Al respecto, los estudios iniciales muestran resultados muy favorables. En uno reciente, aleatorizado con *stent* liberador vs. balón liberador, la pérdida tardía a seis meses fue menor en el grupo de balón liberador (0,17 vs. 0,38 mm), así como los eventos cardíacos mayores o MACE en el grupo del balón (9% vs. 22%) (41, 42).

Si bien, esta tecnología es muy prometedora, aun no hay recomendaciones ni guías de uso en las sociedades internacionales de cardiología; probablemente en un futuro y a medida que se acumule evidencia contundente, esta tecnología será incluida en las guías de manejo internacionales.

Tratamiento de la restenosis de los *stents* medicados

La restenosis de los *stents* medicados viene convirtiéndose en un problema creciente. La estrategia de la restenosis en este contexto aun no se ha definido por completo. Similar a los *stents* convencionales, el pronóstico depende del patrón de re-estenosis. Existen algunos reportes que indican qué hacer en estos casos, pero aún no existen estudios aleatorizados que comparen diferentes estrategias de tratamiento al respecto (43, 44).

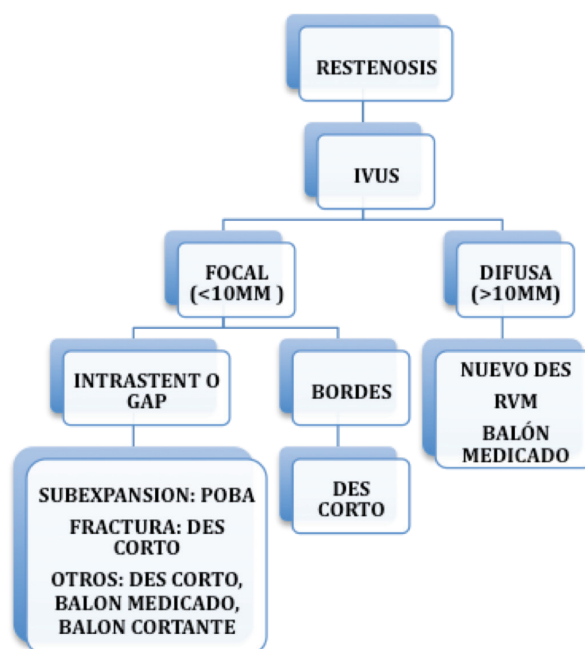
La mayoría de expertos coinciden en realizar IVUS en el contexto de las re-estenosis de *stent* medicado, debido a que hasta 20% de éstas se deben a problemas mecánicos en la implantación inicial (subexpansión, mala aposición, fractura) y, por ende, a menos medicamento disponible en ese sitio de la pared del vaso. Así mismo, el IVUS permite guiar la conducta; por ejemplo, si se trata de mala aposición o subexpansión del *stent*, el tratamiento sería la dilatación con balón de alta presión, y si es fractura o “apiñamiento” o brechas dejadas descubiertas por el *stent*, el tratamiento se hace con otro *stent* medicado (48, 49).

De acuerdo con algunos expertos como Costa (47), en las restenosis de patrón focal parecería ser adecuado el tratamiento con balón solo y utilizar *stents* en caso de “bailOut” o no mejoría. Por otra parte, en el estudio de Cosgrove y colaborador (48) con 203 pacientes con re-estenosis de un *stent* medicado tratados con balón, se observó una reincidencia o re-estenosis angiográfica de 17,8% para el patrón focal y de 51% para el difuso.

El tratamiento con un segundo *stent* medicado tiene escasa evidencia, con solo dos estudios con 200 y 116 pacientes respectivamente, quienes fueron aleatorizados a recibir *stents* de igual y diferente compuesto, y hallaron necesidad de revascularización del vaso tratado a los doce meses, con cifras que varían entre 16% hasta 35% (50, 51).

En resumen, en este momento hay evidencia insuficiente para recomendar un tratamiento específico para la restenosis de un *stent* medicado, y por ello se requieren nuevos estudios que definan el tratamiento de estos pacientes (48, 49). A pesar de lo anterior, la reimplantación de un *stent* medicado es la estrategia más utilizada en las instituciones del mundo para tratar este tipo de lesiones. Idealmente, el consenso de expertos refiere que

Algoritmo de manejo de restenosis (modificado de referencia 90).



Referencia:

Dangas G, Bimmer EC, Caixeta A, et al. In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. J. Am. Coll. Cardiol. 2010;56;1897-1907

Figura 1. Algoritmo de manejo de la restenosis.

podría emplearse cuando esté disponible el IVUS para definir si es un problema mecánico o no (Figura 1).

Conclusiones y resumen

Las tasas de restenosis en la era de los *stents* medicados han disminuido de forma considerable en comparación con las otras alternativas tradicionales disponibles (balones, *stents* convencionales).

La restenosis de un *stent* convencional debe tratarse con un *stent* medicado (Recomendación 1B).

En la restenosis de *stents* medicados no hay evidencia suficiente para sugerir una recomendación. Como recomendación de expertos se debe realizar IVUS, en lo posible, para localizar problemas mecánicos en el *stent*. La angioplastia sola con balón es razonable cuando el patrón de restenosis es focal. Cuando ésta es difusa, el reimplante de un *stent* medicado es la estrategia mundial más utilizada en estos casos (Nivel de evidencia 2C).

Los balones liberadores de medicamento son una estrategia prometedora; sin embargo hacen falta estudios aleatorizados con un número adecuado de pacientes para permitir formular una recomendación.

Bibliografía

1. Popma JJ, Califf RM, Topol EJ. Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1991; 84: 1426-36.
2. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van denBrand M, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon: a quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988; 77: 361-371.
3. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary *stent* trials. *Circulation* 2004; 110: 1226.
4. Fischman DL, León MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-*stent* placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496.
5. Serruys PW, de Jaegere, P, Kiemeneij, F, et al. A comparison of balloon-expandable-*stent* implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489.
6. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting *stent* with a standard *stent* for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
7. Roirón C, Sánchez P, Bouzamondo A, et al. Drug eluting *stents*: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006; 92: 641.
8. Chung IM, Gold HK, Schwartz SM, et al. Enhanced extracellular matrix accumulation in restenosis of coronary arteries after *stent* deployment. *J Am Col Cardiol* 2002; 40: 2072.
9. Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal *stent* restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151: 1260.
10. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation* 2007; 115: 402-26.
11. 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.
12. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-*stent* restenosis - predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000; 21: 1739.
13. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary *stent* placement. *J Am Col Cardiol* 1997; 30: 1428.
14. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention

- of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004; 109: 2727.
15. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 651.
 16. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting *stent* implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting *Stent* Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004; 109: 1366.
 17. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2082.
 18. Goldberg SL, Loussararian A, De Gregorio J, et al. Predictors of diffuse and aggressive intrastent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1019.
 19. Gyongyosi M, Yang P, Khor sand A, Glogar D. Longitudinal straightening effect of *stents* is an additional predictor for major adverse cardiac events. Austrian Wiktor *Stent* Study Group and European Paragon *Stent* Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1580.
 20. Serruys PW, Kay IP, Disco C, et al. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz *stent* implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands *Stent* study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. Multicenter Ultrasound *Stent* In Coronaries. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1067.
 21. Mauri L, Orav EJ, O'Malley AJ, et al. Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting *stents*. *Circulation* 2005; 111: 321.
 22. Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting *stent* comparison. *Circulation* 2005; 111: 3435.
 23. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, et al. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting *stents* across variable observational and randomized trials. *Circulation* 2005; 112: 2833.
 24. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2082.
 25. Mercado N, Boersma E, Wijns W, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis. A comparative analysis from the balloon-to-*stent* era. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 645.
 26. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004; 109: 2727.
 27. Koster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-*stent* restenosis. *Lancet* 2000; 356: 1895.
 28. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and

- angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001; 103: 2816.
29. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Col Cardiol* 2003; 41: 1283.
 30. Castagna MT, Mintz GS, Leiboff BO, et al. The contribution of “mechanical” problems to in-stent restenosis: an intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J* 2001; 142: 970.
 31. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Prognostic value of the modified American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 100: 1285.
 32. Abizaid A, Koronwsky R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Col Cardiol* 1998; 32: 584-589.
 33. Bossi I, Klersy C, Black AJ, et al. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Col Cardiol* 2000; 35: 1569.
 34. Baim DS, Levine MJ, León MB, et al. Management of restenosis in the Palmaz-Schatz coronary stent (the US multicenter experience). *Am J Cardiol* 1993; 71: 364.
 35. Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, et al. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Col Cardiol* 1998; 32: 980.
 36. Bauters C, Banos J-L, Van Belle E, et al. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318.
 37. Kastrati A, Mehilli J, von Becke-rath N, et al. 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.
 38. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Col Cardiol* 2006; 47: 2152.
 39. Migliorini A, Shehu M, Carrabba N, et al. Predictors of outcome after sirolimus-eluting stent implantation for complex in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1110.
 40. Holmes DR Jr., Teirstein P, Satler L, et al. Sirolimus-eluting stents vs. vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1264.
 41. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-

- coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113.
42. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated *stent* for the treatment of coronary in-*stent* restenosis. *Circulation* 2009; 119: 2986.
43. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804.
44. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr., et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Col Cardiol* 2009; 54: 2205.
45. Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, Gupta V, Cribier A Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-*stent* restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Col Cardiol* 1998; 32 (4): 980-4.
46. Albiero R, Silber S, Di Mario C et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-*stent* restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RES-CUT). *J Am Col Cardiol* 2004; 43 (6): 943-949.
47. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG, et al. Drug-eluting *stent* restenosis the pattern predicts the outcome. *J Am Col Cardiol* 2006; 47: 2399-2404.
48. Angiolillo D, Costa M, Guzmán L. Tratamiento de la restenosis intra-*stent*. En: Souza SOLACI Intervenciones Cardiovasculares. 2nd ed. Atheneu; 2009. p. 699-715.
49. Costa M, Simon D. Restenosis. In: Topol textbook of interventional Cardiology, 5th ed. St. Louis: Saunders Company; 2008. p. 567-581.
50. Garg S, Smith K, Torguson R, et al. Treatment of drug-eluting *stent* restenosis with the same versus different drug-eluting *stent*. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 9. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S, Biondi-Zoccai GG, Babic R, Airolidi F, et al. Repeated drug-eluting *stent* implantation for drug-eluting *stent* restenosis: the same or a different *stent*. *Am Heart J* 2007; 153: 354-9.