

Archivos de Cardiología de México

Volumen 74
Volume

Suplemento 2
Supplement

Abril-Junio 2004
April-June

Artículo:

Prevención y tratamiento de la reestenosis

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Prevención y tratamiento de la reestenosis

Carlos Macaya*

Resumen

La reestenosis coronaria después de la angioplastía ha sido considerada como la secuela principal a resolver para garantizar un mayor éxito. La colocación de stents ha provisto una solución parcial que se ve favorecida con la aplicación de stents liberadores de fármacos como sirolimus y taxol.

Summary

RESTENOSIS: PREVENTION AND TREATMENT

Coronary restenosis after angioplasty has been considered as a main sequel to be resolved so success can be guaranteed. Stents procedures represent a partial solution which is favored with the application of drug-releasing stents of drugs such as sirolimus and taxol.

Palabras clave: Reestenosis coronaria. Stents. Sirolimus. Taxol.

Key words: Coronary restenosis. Stents. Sirolymus. Taxol.

La reestenosis coronaria después de la angioplastía ha sido considerada como el talón de Aquiles de dicho procedimiento. Es una obviedad que el mejor tratamiento de un problema, como es la reestenosis, es evitarlo. Numerosos estudios clínicos han intentado sin éxito reducir la tasa de reestenosis. Todos estos estudios utilizaron fármacos administrados por vía oral. Es conveniente analizar en detalle cual es el mecanismo del problema que tratamos de evitar. El proceso reestenótico tras la dilatación de la placa obstructiva con balón es complejo y obedece a varios mecanismos, uno de ellos es el retroceso elástico que se produce horas o días después del inflado del balón. El uso, casi rutinario del stent, después de dilatar con balón, ha resuelto el problema del retroceso elástico, ya que la estructura metálica y no elástica del stent, impide el retroceso elástico. No obstante, el stent daña la pared vascular al quedar “incrustado” en su seno y ello provoca un estímulo proliferativo de la misma pared que occasionará una hiperplasia neointimal, incluso mayor que la observada cuando se utiliza sólo el balón. Esta hiperplasia es la base fisiopatológica de la reestenosis intrastent. La forma de combatir o inhibir la hiperplasia, es

mediante un tratamiento antiproliferativo. La bráquiterapia coronaria, tanto en su modalidad de gamma como beta radiación, ha demostrado de forma consistente en estudios clínicos aleatorizados, reducir la tasa de reestenosis. Más recientemente, los stents liberadores de fármacos antiproliferativos (liberan e impregnán la pared vascular con el fármaco transportado por el stent) parecen que son también efectivos en reducir el problema de la reestenosis.

El stent liberador de fármacos consta de 3 elementos fundamentales. El primero de ellos es el propio stent o plataforma del fármaco, suele ser un stent de estructura similar a los convencionales, o sea de acero inoxidable, tubular o celular. El stent se recubre del fármaco interponiéndose un polímero, que se fija al stent y vehicula al fármaco. Este polímero es de alguna manera el responsable de la farmacocinética del fármaco, o sea va a modular su velocidad de liberación. El fármaco una vez liberado impregnará su objetivo que es la pared vascular.

Se están estudiando muchos fármacos, especialmente en fase preclínica (experimental animal), todos ellos tienen en común algún efecto antiproliferativo, pero hasta la fecha sólo dos fárma-

* Jefe del Servicio de Cardiología. Director del Instituto Cardiovascular del CSC, Madrid.

Correspondencia: Dr. Carlos Macaya. Director del Instituto Cardiovascular del CSC. Madrid. España. E-mail. cmacaya.hcsc@salud.madrid.org

cos, sirolimus (rapamicina) y paclitaxel (taxol) han demostrado de forma consistente ser eficaces en disminuir el proceso reestenótico. Con otros fármacos muy cercanos a los anteriores, como son el everolimus y tacrolimus, se están llevando a cabo estudios clínicos, pero todavía no disponemos de suficiente seguimiento y resultados que puedan avalar su eficacia. Por otro lado se debe de reseñar, que ha habido estudios negativos o neutros. Con un análogo del taxol, el quanan, no se obtuvieron resultados positivos, lo mismo ocurrió con la Actinomicina D. Por otro lado, cuando se utilizó el taxol sin polímero, en los estudios Delivery I y II, los resultados no fueron tan buenos, y sólo hubo una tendencia al desarrollo de la reestenosis en el grupo de pacientes tratado con taxol.

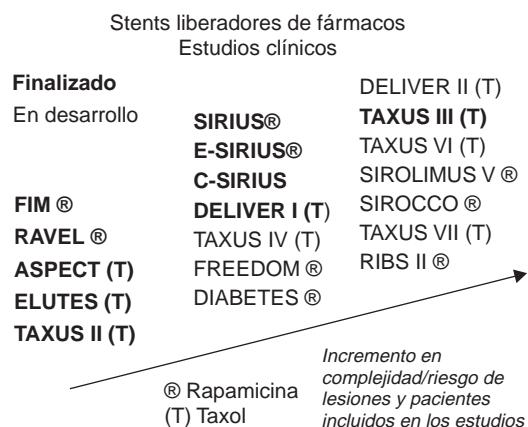
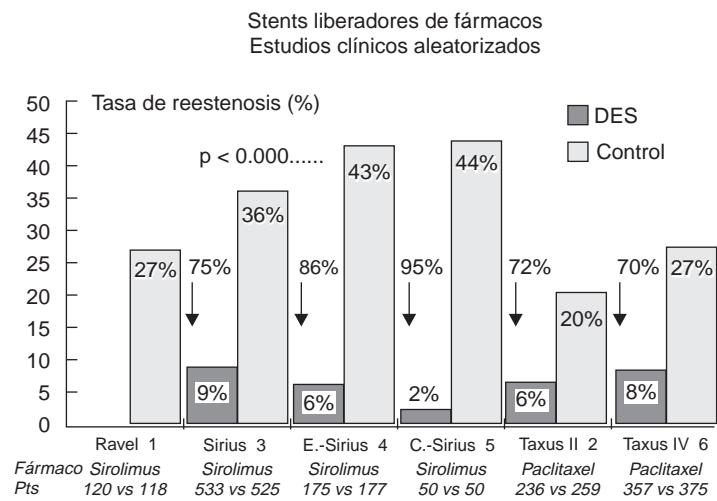
En la *Figura 1* se muestran de izquierda a derecha los diferentes estudios clínicos de acuerdo a la complejidad de los casos incluidos para el desarrollo del problema que se quiere evitar, la reestenosis. Con sirolimus o rapamicina®, con taxol (T). En negritas los estudios finalizados y en blanco los que se encuentran en desarrollo. Como se desprende, disponemos de resultados de estudios donde el problema de la reestenosis es, relativamente, poco frecuente. Parece, como si en un principio, no se hubiera querido estudiar los peores casos, los que tienen más probabilidad de desarrollar el proceso reestenótico.

Los primeros estudios clínicos realizados fueron observacionales, no aleatorizados. Nos referimos al estudio FIM (First In Man) realizado con 30 pacientes en Sao Paulo, en el Instituto Dante Pazanessi y los 15 de Rotterdam. Los resultados a 4 m, 1 año, 2 años y más recientemente, 3 años son excelentes. No se desarrolló reestenosis en ningún momento, ni por angiografía ni por IVUS, tanto en la versión de liberación lenta como en la rápida, en ambos casos con rapamicina. En el año 2002 fue publicado en la revista médica de *"New England Journal of Medicine"* el primer estudio aleatorizado que comparó el efecto de un stent impregnado de rapamicina con el de otro stent idéntico impregnado de placebo. Se incluyeron 238 pacientes con lesiones de novo y anatomía favorable para angioplastía. Los resultados fueron muy sorprendentes. No hubo reestenosis en el grupo de rapamicina y si hubo un 26% de reestenosis angiográfica en el grupo sin rapamicina. Además estos pacientes con reestenosis se tuvieron que volver a realizar angioplastía.

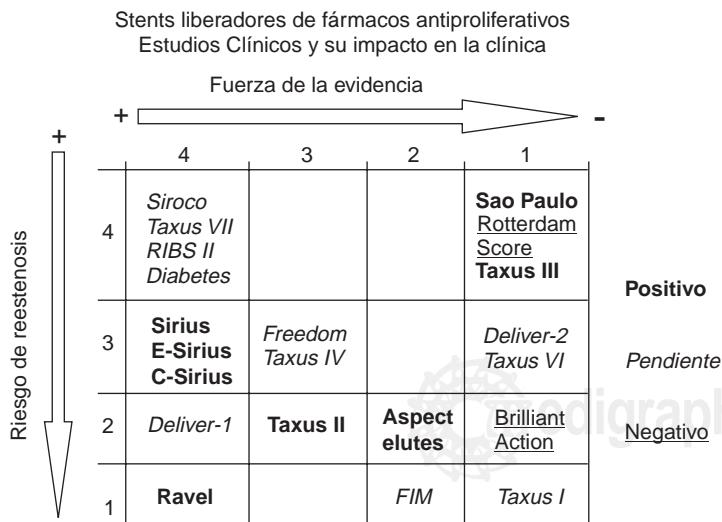
A finales del 2003, fue publicado también en *"New England Journal of Medicine"* el estudio americano con rapamicina (SIRIUS), que incluyó a más de 1,000 pacientes, con lesiones largas que precisaron en muchos casos más de un stent. Es interesante observar como en el interior del stent de rapamicina se produjeron muy pocas reestenosis, sólo el 3.2% comparado con diez veces más en el grupo control (35.4%). Sin embargo, en los márgenes del stent, especialmente, en el proximal, se produjo una cifra de proliferación neointimal casi igual al grupo de stents sin rapamicina (5.8% vs 8.1%). Esto da a pensar que se pueda producir con el stent liberador de fármacos, un hecho similar al conocido como efecto "borde" de la braquiterapia, esto es "dañar" un segmento del vaso durante la angioplastía y tratarlo incorrectamente, con dosis inapropiadas. El enorme beneficio que se obtiene en la reducción de reestenosis angiográfica tiene su correlato en menor necesidad de repetir la angioplastía en la lesión tratada o lesión diana. La necesidad de revascularizar se redujo de un 16% en el grupo control (placebo) a un 4% en el grupo de rapamicina. El beneficio fue universal. Cuando se hizo un análisis por subgrupos, todos ellos obtuvieron importantes beneficios independientemente del sexo, edad, diabéticos o no diabéticos, lesiones ubicadas en la ADA, vasos pequeños, lesiones largas, etc. El estudio TAXUS II, publicado recientemente en *"Circulation"*, utilizó taxol y mostró también excelentes resultados, con gran beneficio tanto en la versión de liberación lenta como en la moderada. Los controles (placebo) presentaron tasas de reestenosis del 21-23%, los grupos tratados del 6-8%. Una reducción en la incidencia de reestenosis superior al 60%.

Otros estudios con Taxol, como son el ASPECT y ELUTES, de series más pequeñas, pero también aleatorizados, han reducido la incidencia de reestenosis tanto angiográfica como clínica de forma significativa. Los resultados de los estudios SIRIUS europeo (publicado a finales del 2003 en *"Lancet"*) y el SIRIUS canadiense fueron también consistentes con los resultados previos. La tasa de reestenosis fue muy baja, incluso inferior al estudio SIRIUS americano y no se observó el efecto "borde".

El último de los estudios presentados ha sido el TAXUS IV, un estudio con Taxol, similar al SIRIUS americano, tanto en el número de pacientes incluidos (más de mil) como en el perfil clínico y anatómico de los mismos. Los resultados

**Fig. 1.** Explicación en el texto.

(1) NEJM, 2002;(2) Circulation 2003. (3) NEJM, 2003. (4) Lancet, 2003. (5) ACC, 2003 (6) TCT 2003.

Fig. 2. Explicación en el texto.**Fig. 3.** Explicación en el texto.

fueron también muy favorables. La reestenosis en el grupo de pacientes tratados fue del 6% y del control alrededor del 26%. Ello fue traducido en una baja incidencia de síntomas y necesidad de repetir la angioplastía por reestenosis. El beneficio se extendió a todos los subgrupos de pacientes, especialmente a los diabéticos.

En resumen, a finales del 2003, disponemos de los resultados de 5 estudios clínicos aleatorizados con stent liberadores de fármacos. Estos estudios, cuyos resultados han sido publicados en revistas médicas son los 3 SIRIUS (americano, europeo y canadiense) con rapamicina y el TAXUS II y TAXUS 4 con taxol. En la *Figura 2* se muestran los números de pacientes incluidos en cada estudio, así como la tasa de reestenosis en el grupo de fármaco y el grupo placebo.

Al margen del mayor o menor entusiasmo que los stents liberadores de fármacos han provocado en la comunidad de cardiólogos intervencionistas, una de las primeras reflexiones que debiéramos hacer sería analizar el nivel de evidencia científica (derivada de estudios clínicos) que disponemos en la actualidad con este tipo de stents, y ello se quiere exponer en la *Figura 3*. En ordenadas se muestra los estudios con el riesgo del problema que han querido evitar (reestenosis), en abcisas la fuerza de la evidencia en función del diseño de estudio clínico realizado. En negritas se presentan los estudios finalizados que han dado resultado positivo, en cursivas los estudios en marcha todavía no finalizados y subrayados los estudios finalizados pero que han sido negativos. Aunque existen estudios con relativo riesgo de reestenosis, el nivel de evidencia para su generalización es todavía limitado, y de hecho quedan por conocer los resultados de estudios clínicos con mayor riesgo de reestenosis. No obstante, se debe de reconocer que ya existe un suficiente número de estudios para no cuestionar la eficacia de los stents con sirolimus y taxol. Sin lugar a dudas estos resultados tan positivos van a condicionar una expansión de la actual población de pacientes que se beneficia de la cardiología intervencionista. Ello, con toda seguridad se va a producir aumentando las indicaciones de angioplastía en pacientes que actualmente son tributarios de tratamiento quirúrgico (enfermedad multivaso, lesiones de alto riesgo de reestenosis, etc.) pero también en pacientes que en la actualidad se les recomienda tratamiento médico, ya que dada la baja probabilidad de reestenosis con estos

nuevos stents, es preferible tratar la lesión a pesar de estar oligosintomáticos. En este sentido se está llevando a cabo el estudio ARTS II, que pretende conocer cuál es el efecto clínico del stent de rapamicina en pacientes con enfermedad multivaso, pacientes de características similares a los incluidos en el estudio ARTS I, y de esta forma comparar los resultados clínicos del seguimiento con los históricos del brazo quirúrgico del ARTS I.

En la práctica clínica diaria hay que tener en cuenta los costes de los procedimientos. Teniendo en cuenta el elevado coste del stent de liberación de fármacos, sería razonable establecer unos criterios de utilización restrictiva del mismo en función del riesgo de reestenosis en una población de lesiones que obedeciera a un mundo real fuera de los estudios clínicos, se trataría de lesiones con alto riesgo de reestenosis como las ubicadas en descendente anterior, largas, vasos pequeños, pacientes diabéticos, etc. Ello condu-

ciría a una utilización entre un 30% y un 60% del total de lesiones que son tratadas habitualmente en un laboratorio de hemodinámica. Podemos concluir por lo tanto, que a fecha de hoy los stents liberadores de fármacos (sólo sirolimus y taxol) son seguros (no tóxicos ni añaden trombogenicidad), son eficaces en disminuir la tasa de reestenosis angiográfica y esto se traduce en menores eventos clínicos en el seguimiento, especialmente la necesidad de revascularizar. Es evidente que todavía desconocemos mucho de estos stents (resultados a largo plazo, magnitud del beneficio, efecto de la rapamicina oral, necesidad de prolongar el tratamiento antiagregante con clopidogrel, etc) y es nuestra responsabilidad intentar responder a los múltiples interrogantes que nos han aparecido con el desarrollo de esta nueva tecnología que, sin lugar a dudas, no hará sino mejorar nuestros estándares en el manejo del paciente con cardiopatía isquémica.

Referencias

1. SERRUYS PW, DE JAEGERE P, KIEMENEY 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: 489-95.
2. HOFFMANN R, MINTZ GS, DUSSAILLANT GR, ET AL: *Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study.* Circulation 1996; 94: 1247-54.
3. DE FEYTER PJ, VOS J, RENSING BJ: *Anti-restenosis trials.* Curr Inter Cardiol Rep 2000; 2: 326-31.
4. SUZUKI T, KOPIA G, HAYASHI S, ET AL: *Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model.* Circulation 2001; 104: 1188-93.
5. SOUSA JE, COSTA MA, ABIZAID A, ET AL: *Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study.* Circulation 2001; 103: 192-5.
6. SOUSA JE, COSTA MA, SOUSA AG, ET AL: *Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries.* Circulation 2003; 107: 381-383.
7. MARIE CLAUDE MORICE, PATRICK W. SERRUYS J, EDUARDO SOUSA, ET AL: N Engl J Med 2002; 346: 1773-80.
8. PARK SJ, SHIM WH, HO DS, ET AL: *A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis.* N Engl J Med 2003; 348: 1537-1545.
9. MOSES JW, LEON MB, POPMA JJ, ET AL: *Sirolimus eluting stents versus standard stents in patients with restenosis in a native coronary artery.* N Engl J Med 2003; 349: 1315-1323.
10. SCHOFER J, SCHULTER M, GERSHLICH AH, ET AL: *Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS).* Lancet 2003; 362: 1093-1099.

