

IMPORTANCIA DEL SIROLIMUS EN LA PREVENCIÓN DE LA REESTENOSIS CORONARIA

Ana G. Lucas, Alicia Iliovich
Prof. Dr. Miguel H. Ramos

Introducción

La angioplastia coronaria transluminal percutánea con colocación de stent, es un procedimiento altamente efectivo para reducir la severidad de la estenosis en la enfermedad aterosclerótica coronaria, la incidencia de la reestenosis es del 20% al 30% en pacientes con lesiones coronarias primarias ⁽¹⁾, pudiendo ser mayor en pacientes con Diabetes Mellitus, vasos coronarios pequeños y lesiones largas ⁽²⁾; por lo cual consideramos oportuno realizar una extensa búsqueda bibliográfica con el fin de encontrar alguna técnica que ayudase a sortear esta importante limitación.

Acudimos a la base de datos de la Biblioteca Nacional de Estados Unidos (PubMed), utilizando para la búsqueda las siguientes palabras claves: reestenosis, stents, revascularización, drogas. Seleccionamos trabajos originales publicados en las revistas New England Journal of Medicine, Circulation y Transplantation., eligiendo aquellos con menos de cinco años de antigüedad.

El objetivo de nuestro trabajo es citar y discutir comparativamente las conclusiones de la literatura consultada acerca del impacto de la utilización de stents cubiertos con sirolimus en la prevención de la reestenosis coronaria.

Desarrollo

El Sirolimus (rapamicina) es un producto natural aislado del *Streptomyces hygroscopicus*, que forma parte de la familia de los macrólidos y fue inicialmente descubierto como un agente antifúngico en base a su habilidad para inhibir el crecimiento de las levaduras. También, se observó que el sirolimus tiene un potente efecto inmunosupresor en mamíferos (al inhibir la progresión en el ciclo celular de los linfocitos T) ⁽³⁾.

El sirolimus fue desarrollado por los Laboratorios Wyet-ayest y aprobado por la FDA para la profilaxis del rechazo del trasplante renal en 1999 ⁽⁴⁾.

Desde la introducción de la angioplastia para el tratamiento de la estenosis de las arterias coronarias, la reestenosis se ha convertido en la principal complicación a largo plazo de la revascularización coronaria percutánea ⁽⁵⁾. Con el fin de prevenir esta complicación, se implementó la utilización de stents, pero la reestenosis continuo limitando el éxito de dicho procedimiento; luego se testó la utilización local o sistémica de diversas sustancias ^(6,7) pero la revascularización continuo siendo necesaria en

mas del 15% de los pacientes. Dichas pruebas farmacológicas, realizadas para disminuir la reestenosis, han fallado posiblemente por una concentración local insuficiente de la droga en cuestión ⁽⁸⁾.

En diversos estudios, se ha demostrado que la proliferación y migración de células musculares lisas contribuye significativamente a la reestenosis luego de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA). Evidencias de anatomía patológica, clínica y experimentales, sugieren que múltiples mecanismos moleculares y celulares están involucrados en una cascada de eventos que desencadenan dicho proceso. Mediadores autócrinos y parácrinos inducen la remodelación de la pared arterial como resultado de la proliferación de las células musculares lisas y de la síntesis de la matriz extracelular ⁽⁹⁾.

La injuria arterial producida durante la PTCA, induce la activación y proliferación de células musculares lisas. Inmediatamente luego de la injuria, las células musculares lisas dejan su estado quiescente y entran en el ciclo celular, asociadas a la inducción de genes de respuesta temprana.

Se ha reportado que la rapamicina, inhibe la proliferación de las células musculares lisas in vitro mediante el bloqueo de la transición G1/S en células de roedores y de humanos ⁽⁹⁾. La inhibición de la proliferación esta mediada por la unión de la rapamicina al receptor citosólico FKBP12, y asociada con la reducción de la actividad de las quinasas dependientes de ciclina (cdc2 y cdk2) y la fosforilación de la proteína Rb. La rapamicina también provoca un aumento de la proteína p27^{kip1} (un inhibidor de la actividad del complejo ciclina/CDK).

Un estudio realizado in vivo ⁽⁹⁾, ha demostrado que la rapamicina inhibe la proliferación intimal, disminuyendo el estrechamiento de la luz en un 50% luego de la angioplastia coronaria en cerdos tratados con el fármaco respecto al grupo control.

La primera experiencia en humanos con la implantación del stent cubierto con sirolimus ⁽¹⁰⁾ indica que no se producen efectos adversos después de un seguimiento de 4 meses, esto sugiere que la implantación del stent cubierto con un potente inhibidor del ciclo celular es factible y segura previniendo la formación de hiperplasia de la intima después de la implantación sobre lesiones nuevas. A pesar de que no se reportó reestenosis o trombosis del stent es importante destacar que el numero de pa-

cientes estudiados fue pequeño (n = 30). Otro estudio ⁽⁵⁾, también demostró que la utilización de los stent con sirolimus previene la reestenosis; los pacientes que recibieron stents con sirolimus para el tratamiento de lesiones primarias en arterias coronarias no presentaron evidencia angiográfica de disminución del calibre vascular o reestenosis después de seis meses, tampoco ocurrieron casos de trombosis, y se produjeron muy pocos eventos cardíacos durante un año.

En un estudio reciente ⁽²⁾, la supresión de la hiperplasia de novo de la íntima sobre el stent fue demostrada, mediante la utilización de angiografía (una reducción del 83% en la disminución de la luz y 91% de reducción del riesgo de reestenosis sobre el stent) y de ultrasonografía intravascular (una reducción del 92% en el volumen neointimal). En comparación con estudios previos ^(3, 10,11), este ensayo involucro pacientes con un cuadro clínico complejo por presentar por ejemplo mayor frecuencia cardíaca, factores de riesgo cardiovasculares (especialmente diabetes), lesiones morfológicas mas complejas y lesiones largas. Tampoco se observaron complicaciones angiográficas (por ejemplo aneurismas tardíos) y las tasas de eventos clínicos adversos incluyendo la trombosis del stent no fueron significativamente mayores en el grupo que recibió el stent cubierto con sirolimus en relación al grupo que recibió el stent estándar.

Conclusiones

La literatura consultada revela claramente, que la utilización de stents cubiertos con sirolimus previene la reestenosis de las arterias coronarias. Cabe destacar que este procedimiento, no requiere técnicas de implantación o instrumentación especial, y ha demostrado poseer un amplio rango de seguridad. De todas maneras, para asegurar la inocuidad y durabilidad de esta terapia se requieren ensayos clínicos que involucren una población más numerosa y que realicen un seguimiento mas prolongado de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Sousa E, Costa M, Abizaid A, Rensing B, et al. Sustained Supresión of Neointimal Proliferation by Sirolimus-Eluting Stents. *Circulation*. 2001; 104:2007.
2. Moses J, Leon M, Popma J, et al. Sirolimus – Eluting Stents versus Standar Stents in Pacients with stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med*. 2003; 349:1315.
3. Marx S, Marks A. The Development of Rapamycin and its application to Stent Restenosis. *Circulation*. 2001; 104:852.
4. Groth C, Backman L, Morales J, et al. Sirolimus (rapamycin)- based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine: Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 1999; 67:1036.
5. Morice M, Serruys P, Souza E, et al. A Randomized Comparison of a Sirolimus –Eluting Stent with a Standar Stent for Coronary Revascularization. *N Engl J Med*. 2002; 346:1773.
6. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, et al. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 101:2478.
7. Mehran R, Dangas G, Mintz G, et al. Treatment of in – stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty versus rotational atherectomy: comparative mechanisms and results. *Circulation*. 2000; 101:2484.
8. Lafont A, Faxon D. Why do animal models of post-angioplasty restenosis sometimes poorly predict the outcome of clinical trials?. *Cardiovasc Res*. 1998; 39:50.
9. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, et al. Inhibition of Intimal Thickning After Ballon Angioplasty in Porcine Coronary Arteries by Targeting Regulators of the Cell Cycle. *Circulation*. 1999; 99:2164.
10. Sousa E, Costa M, Abizaid A, et al. Lack of Neointimal Proliferation Alter Implantation of Sirolimus – Coated Stents in Human Coronary Arteries: a quantitative Coronary Angiography and Three – Dimensional Intravascular Ultrasound Study. *Circulation*. 2001; 103:192.
11. 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.