

Papel de la tensión de cizallamiento en la enfermedad aterosclerótica y la reestenosis tras implantación de *stent* coronario

Rosaire Mongrain^a y Josep Rodés-Cabau^b

^aDepartment of Mechanical Engineering, McGill University, Montreal, Canadá.

^bQuebec Heart Institute, Laval Hospital, Quebec, Canadá.

El endotelio vascular está expuesto a una tensión hemodinámica, generada por el flujo sanguíneo, denominada tensión de cizallamiento. La tensión de cizallamiento se define como la fuerza, por unidad de área, que el flujo sanguíneo ejerce en la pared vascular, y depende de la viscosidad sanguínea y del perfil de velocidad del flujo sanguíneo. Las unidades de medida se expresan en dinas/cm² y los valores fisiológicos en el sistema venoso oscilan entre 1 y 6 dinas/cm², mientras que en el sistema arterial son $\geq 10-15$ dinas/cm².

TENSIÓN DE CIZALLAMIENTO Y ATEROSCLEROSIS

La aparición y la progresión de la enfermedad aterosclerótica están en relación con una predisposición genética asociada con factores de riesgo cardiovascular, como el tabaco, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la hiperlipidemia. Las diferentes fases de progresión de las placas ateroscleróticas ya han sido definidas, pero todavía no se conocen bien los factores relacionados con la naturaleza y la velocidad de progresión de una determinada placa aterosclerótica. De hecho, la aterosclerosis es una enfermedad panvascular, pero con una distribución muy desigual e importantes variaciones en la localización y la evolución de las diferentes placas. En el ámbito carotídeo, por ejemplo, es bien conocida la predisposición de las placas de ateroma a desarrollarse, sobre todo, en la pared vascular externa a la altura de la bifurcación de la carótida

común^{1,2}, y en el árbol coronario también se ha indicado una progresión preferente de las placas en segmentos con bifurcaciones, así como en la curva interna de las arterias coronarias^{3,4}. Por otra parte, se desconoce por qué algunas placas permanecen quiescentes durante años, mientras que otras presentan una rápida progresión. Todo ello invita a pensar que, independientemente de los factores sistémicos, la presencia de factores hemodinámicos locales, como la tensión de cizallamiento, debe desempeñar un papel importante en la generación, progresión y desestabilización de las placas ateroscleróticas. Diversos estudios han evidenciado que la presencia de una tensión de cizallamiento vascular normal o aumentada ($\geq 10-15$ dinas/cm²) tiene un efecto protector del endotelio vehiculado a través de un estímulo de la proliferación endotelial, un efecto antiinflamatorio local, la prevención del fenómeno de apoptosis en el ámbito celular endotelial y un incremento de la expresión y la actividad de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, óxido nítrico sintetasa) en las células endoteliales⁵. Sin embargo, una reducción de la tensión de cizallamiento, como ocurre, por ejemplo, en determinados segmentos de las bifurcaciones arteriales, favorece la oxidación y la acumulación lipídica en la íntima. De hecho, se ha demostrado un incremento en la expresión y la actividad de la enzima conversiva de la angiotensina en las zonas con tensión de cizallamiento reducida, lo que da lugar a un incremento de la angiotensina II y, en consecuencia, del estrés oxidativo^{5,6}. Asimismo, la baja tensión de cizallamiento reduce la producción endotelial de óxido nítrico y proteínas antioxidantes, y aumenta la expresión de E-selectina y de moléculas de adhesión que favorecen la inclusión de monocitos y leucocitos en el ámbito intimal^{5,6}. En 1969, Caro et al⁷ ya demostraron la relación entre la disminución de la tensión de cizallamiento vascular y la aterosclerosis. Posteriormente, numerosos estudios han confirmado que la generación y la progresión de las placas ateroscleróticas tienden a producirse en zonas vasculares con baja tensión de cizallamiento, y este fenómeno se ha demostrado en el

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 20-7

Correspondencia: Dr. J. Rodés Cabau.
Quebec Heart Institute, Laval Hospital,
2725, chemin Sainte-Foy, G1V 4G5, Quebec, Canadá.
Correo electrónico: josep.rodés@crhl.ulaval.ca

ámbito coronario, carotídeo y aórtico^{1-4,8,9}. Stone et al¹⁰ estudiaron los efectos de la tensión de cizallamiento en la progresión de la placa aterosclerótica y el remodelado vascular en las arterias coronarias de 6 pacientes, a los que se evaluó basalmente y tras 6 meses de seguimiento. En todos los casos se realizó una angiografía coronaria, una ecografía intravascular y una medición del flujo coronario, a partir de los cuales se hizo una reconstrucción tridimensional de la arteria y se determinó la tensión de cizallamiento. Las zonas de baja tensión de cizallamiento ($< 12,6$ dinas/cm²) presentaron un incremento significativo de la placa aterosclerótica y del área vascular (remodelado positivo), las zonas con una tensión de cizallamiento fisiológico de 12,6 a 26,9 dinas/cm² no mostraron cambios significativos, y las zonas sometidas a una alta tensión de cizallamiento (≥ 27 dinas/cm²) presentaron un remodelado positivo de la arteria sin cambios en la placa de aterosclerosis. La importancia de este estudio radica en que representa la primera experiencia humana que relaciona un factor dinámico, como la tensión de cizallamiento en el ámbito coronario, con la subsiguiente progresión de la placa aterosclerótica y remodelado vascular a medio plazo. Sin embargo, la relación entre la tensión de cizallamiento y la placa aterosclerótica en el ámbito coronario parece limitarse a las lesiones no significativas que mediante un fenómeno de remodelado arterial positivo no generan todavía estenosis en la luz arterial¹¹. A medida que la placa aterosclerótica progresa generando una estenosis, la tensión de cizallamiento aumenta, especialmente en la porción proximal de la placa, en la entrada de la zonaestenótica. Se ha indicado que este aumento de la tensión de cizallamiento podría dar lugar a una reducción de la capa fibrosa de la placa a través de un mecanismo de apoptosis celular y, por tanto, sería un mecanismo favorecedor de la desestabilización y rotura de placas vulnerables¹². De hecho, las zonas más comunes de ulceración y rotura de placa en el ámbito coronario y carotídeo se sitúan proximales al punto de máxima estenosis, y coinciden con el segmento de la placa aterosclerótica que experimenta la máxima tensión de cizallamiento¹².

En los años noventa se publicaron los primeros estudios en que se medía la tensión de cizallamiento mediante resonancia magnética y su correlación con la aterosclerosis en el ámbito aórtico^{8,9}. Recientemente, Wu et al¹³ también han logrado calcular este parámetro hemodinámico en el ámbito carotídeo, femoral y braquial mediante resonancia magnética. Wentzel et al¹⁴ han dado un paso más al estudiar, mediante resonancia magnética de alta resolución, la interacción entre la tensión de cizallamiento y la evolución de las placas ateroscleróticas en la aorta torácica descendente. Para ello, evaluaron basalmente y tras 2 años de seguimiento un total de 10 pacientes dislipémicos a los que se trató con simvastatina. A pesar de demostrar una reducción significativa de la placa aterosclerótica en el

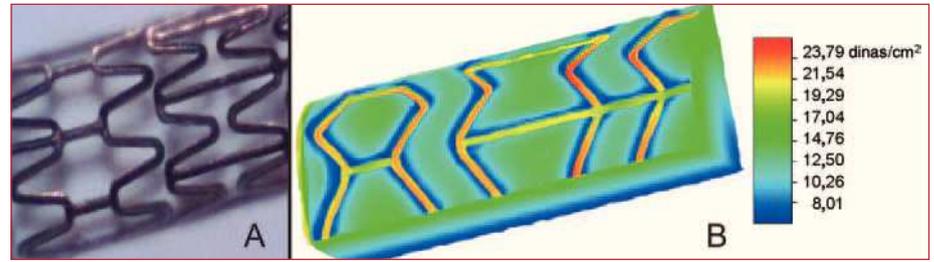
ámbito aórtico tras 2 años de tratamiento hipolipemiante, este fenómeno no dependió de los valores de tensión de cizallamiento. Este estudio es el primero que evalúa la interacción entre la evolución de las placas ateroscleróticas y la tensión de cizallamiento mediante resonancia magnética, y es otra demostración del potencial de esta técnica como test no invasivo para la evaluación anatómica y funcional de la enfermedad aterosclerótica.

TENSIÓN DE CIZALLAMIENTO Y REESTENOSIS TRAS LA IMPLANTACIÓN DE STENTS CORONARIOS

La reestenosis tras implantación de *stents* coronarios se debe, fundamentalmente, a un proceso de proliferación neointimal en el interior o en los bordes del *stent*. Las variables que se han relacionado con la reestenosis tras implantación de *stent* coronario incluyen factores sistémicos como la diabetes mellitus y características angiográficas como la longitud de la estenosis y el diámetro del vaso tratado.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Sanmartín et al¹⁵ han evaluado el papel de un factor hemodinámico local, la tensión de cizallamiento, en el grado de proliferación intimal tras la implantación de *stents* en la coronaria derecha de 7 pacientes. La complejidad metodológica de los cálculos de tensión de cizallamiento hace que este trabajo, fruto de una estrecha colaboración entre cardiólogos intervencionistas e ingenieros, tenga un gran mérito, a pesar del reducido número de pacientes. Los cálculos de la tensión de cizallamiento se realizaron a partir de una reconstrucción geométrica tridimensional real de la arteria, basada en la integración de la angiografía coronaria (2 proyecciones ortogonales tras la implantación del *stent*) y la ecografía intravascular (retirada automática del catéter de ultrasonidos desde 4 mm distal al *stent* y hasta la unión aortoostial). El cálculo de las condiciones de flujo se realizó mediante una técnica de simulación numérica denominada método de volúmenes finitos. La baja tensión de cizallamiento se correlacionó con un incremento de la proliferación neointimal, con diferencias de grosor neointimal a los 6 meses de hasta un 20% entre los valores máximos y mínimos de la tensión de cizallamiento. Esta correlación inversa entre la proliferación neointimal y la tensión de cizallamiento se observó tanto en los segmentos intra-*stent* como en los bordes del *stent*. Los resultados de este estudio concuerdan con los de Wentzel et al¹⁶, en los que también se demostró una correlación significativa entre la baja tensión de cizallamiento y el grado de proliferación intimal tras la implantación de *stents* autoexpandibles (Wallstent, Schneider AG) en coronarias nativas de 14 pacientes. Cabe destacar que la tensión de cizallamiento no es uniforme en toda la superficie vascular cubierta por el *stent*¹⁷ y, de he-

Fig. 1. Reconstrucción tridimensional de un *stent* mediante simulación numérica que muestra la distribución de la tensión de cizallamiento intra-*stent*. A: *stent* experimental (patente US# 6.520.987). B: distribución tridimensional de la tensión de cizallamiento en la pared vascular y en los filamentos del *stent*. La mayor tensión de cizallamiento se sitúa en los filamentos del *stent* (> 20 dinas/cm²), mientras que la pared vascular en el borde de los filamentos es la que presenta una menor tensión de cizallamiento (< 10 dinas/cm²). (Imágenes obtenidas en el laboratorio del profesor Rosaire Mongrain, Department of Mechanical Engineering, McGill University.)



cho, es máxima en los filamentos del *stent*, mínima en el borde de los filamentos y entre los filamentos (fig. 1). Carlier et al¹⁸ realizaron un interesante estudio en animales que mostró que las variaciones de la tensión de cizallamiento intra-*stent* se asociaban con cambios considerables en la proliferación neointimal. En este estudio se utilizó un dispositivo que, posicionado en el interior del *stent*, aumentaba significativamente la tensión de cizallamiento intra-*stent* (*antirestenotic diffuser*, EP0989830). En los casos en que se utilizó el *antirestenotic diffuser*, la proliferación intimal media fue de 1,48 mm², significativamente inferior a la observada en los *stents* en que no se utilizó dicho dispositivo (2,36 mm², $p < 0,01$). Además, el estudio ponía de manifiesto que la disminución de la proliferación neointimal se debía, fundamentalmente, a una reducción del proceso inflamatorio intra-*stent* secundario al aumento de la tensión de cizallamiento. Por tanto, la modificación de factores reológicos locales puede tener un impacto significativo en la respuesta neointimal posterior a la implantación de *stents* y, en consecuencia, en la reestenosis. También se ha indicado que determinadas características del diseño y la técnica de implantación de los *stents* influyen, de forma significativa, en la hemodinámica local y pueden desempeñar un papel determinante en el grado de proliferación neointimal intra-*stent*¹⁹. Así, una disminución del grosor y del número de filamentos del *stent* aumenta de forma significativa (un 87% y hasta 2,75 veces, respectivamente) la tensión de cizallamiento en el *stent* y tendrían un efecto protector de la reestenosis. Esto podría explicar, en parte, las diferencias observadas en la tasa de reestenosis entre *stents* de diferente diseño y geometría²⁰⁻²². Por otra parte, la implantación de *stents* sobredimensionados en relación con el tamaño del vaso coronario (relación *stent*-vaso $\geq 1,2$) también se ha relacionado con una disminución significativa (de hasta 12 veces) de la tensión de cizallamiento¹⁹. En concordancia con estos datos, algunos estudios clínicos han observado una correlación significativa entre la implantación de *stents* sobredimensionados respecto al diámetro del vaso y la incidencia de reestenosis^{23,24}. Aunque se ha postulado que un incremento del daño arterial sería el mecanismo de

sencadenante de una respuesta intimal exagerada en caso de sobredimensión de los *stents*, los cambios hemodinámicos locales también pueden ser un factor favorecedor de la reestenosis en estos casos.

Los *stents* farmacoactivos han logrado reducir significativamente la incidencia de reestenosis²⁵. En el único estudio en humanos que ha evaluado la relación entre los factores hemodinámicos locales y la proliferación neointimal en *stents* farmacoactivos, Gijzen et al²⁶ han reportado que la relación inversa entre la tensión de cizallamiento y la proliferación neointimal se mantiene en los *stents* liberadores de sirolimus, aunque el grado de proliferación neointimal es mínimo. Queda por demostrar si el diseño y la técnica de implantación de estos *stents* (ambos factores influyen en la tensión de cizallamiento) pueden tener alguna implicación clínica en estos casos.

En resumen, los factores hemodinámicos locales influyen en la evolución de la enfermedad aterosclerótica y podrían contribuir a explicar las variaciones en la distribución y la progresión de las diferentes placas ateroscleróticas. La presencia de una tensión de cizallamiento baja favorece la progresión de la placa, mientras que una tensión de cizallamiento fisiológica tiene un efecto protector del endotelio vascular. Se ha indicado una influencia de estos parámetros hemodinámicos locales y, en especial, de un aumento de la tensión de cizallamiento en la generación y la desestabilización de placas vulnerables, aunque esta asociación todavía debe ser confirmada. Algunos estudios preliminares demuestran que, mediante resonancia magnética de alta resolución, es posible evaluar la interacción entre la evolución de placas ateroscleróticas (en el ámbito aórtico) y los factores reológicos locales, lo que representa un paso de gran importancia para la investigación en esta área. Los cambios hemodinámicos locales tras la implantación de *stents* coronarios y, en particular, una tensión de cizallamiento baja, contribuyen a un incremento de la proliferación neointimal y son, por tanto, un factor favorecedor de reestenosis. El diseño, las características geométricas y la técnica de implantación de los *stents* influyen en los parámetros reológicos locales y pueden desempeñar un papel importante en el grado de proliferación neointimal y en

la incidencia de reestenosis. Finalmente, a pesar de la mínima proliferación neointimal asociada con los *stents* liberadores de fármacos, algunos estudios preliminares indican que la relación inversa entre la tensión de cizallamiento y la proliferación neointimal también está presente en estos casos. Futuros estudios deberán demostrar la posible implicación clínica de estos hallazgos en la era de los *stents* farmacoadactivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabbon RF, Glagov S. Carotid bifurcation atherosclerosis: quantitative correlation and plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res.* 1983;53:502-14.
- Gnasso A, Irace C, Carallo C, De Franceschi MS, Motti C, Mattioli PL, et al. In vivo association between low wall shear stress and plaque in subjects with asymmetrical carotid atherosclerosis. *Stroke.* 1997;28:993-8.
- Asakura T, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res.* 1990;66:1045-66.
- Friedman MH, Brinkman AM, Qin JJ, Seed WA. Relation between coronary artery geometry and the distribution of early sudanophilic lesions. *Atherosclerosis.* 1993;98:193-9.
- Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJH, Schuurbijs JCH, Van de Wal AC, Van der Steen AFW, et al. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. *Nat Clin P Cardiovasc Med.* 2005;2:401-7.
- Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999;282:2035-42.
- Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. *Nature.* 1969;223:1159-60.
- Moore JE, Xu C, Glagov S, Zarins CK, Ku DN. Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1994;110:225-40.
- Pedersen EM, Oyre S, Agerback M, Kristensen IB, Ringgaard S, Boesiger P, et al. Distribution of early atherosclerotic lesions in the human abdominal aorta correlates with wall shear stress measured in vivo. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;18:328-33.
- Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Clark ME, Sonka M, Wahle A, et al. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodelling, and in-stent restenosis in humans. In vivo 6-month follow-up study. *Circulation.* 2003;108:438-44.
- Wentzel JJ, Janssen E, Vos J, Schuurbijs JC, Krams R, Serruys PW, et al. Extension of increased atherosclerotic wall thickness into high shear stress regions is associated with loss of compensatory remodelling. *Circulation.* 2003;108:17-23.
- Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJH, Thury A, Van der Wal AC, Shaar JA, et al. The role of shear stress in the destabilization of vulnerable plaques and related therapeutic implications. *Nat Clin P Cardiovasc Med.* 2005;9:456-64.
- Wu SP, Ringgaard S, Oyre S, Hansen MS, Rasmus S, Pedersen E. Wall shear stress differ between the normal carotid, femoral, and brachial arteries: an in vivo MRI study. *J Magn Reson Imaging.* 2004;19:188-93.
- Wentzel JJ, Corti R, Fayad ZA, Wisdom P, Macaluso F, Winkelman MO, et al. Does shear stress modulate both plaque progression and regression in the thoracic aorta? Human study using serial aortic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:846-54.
- Sanmartín M, Goicolea J, García C, García J, Crespo A, Rodríguez J, et al. Influencia de la tensión de cizallamiento en la reestenosis intra-*stent*: estudio *in vivo* con reconstrucción 3D y dinámica de fluidos computacional. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:20-7.
- Wentzel JJ, Krams R, Schuurbijs JC, Oomen JA, Kloet J, Van der Giessen WJ, et al. Relationship between neointimal thickness and shear stress after wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation.* 2001;103:1740-5.
- Mongrain R, Leask R, Brunette J, Faik I, Bulman-Feleming N, Nguyen T. Numerical modeling of coronary drug eluting stents. *Stud Health Technol Inform.* 2005;113:443-58.
- Carlier S, Van Damme L, Blommerde CP, Wentzel JJ, Langehove G, Verheye S, et al. Augmentation of wall shear stress inhibits neointimal hyperplasia after stent implantation. Inhibition through reduction of inflammation? *Circulation.* 2003;107:2741-6.
- LaDisa JF, Olson LE, Guler I, Hettrick DA, Audi SH, Kersten JR, et al. Stent design properties and deployment ratio influence indexes of wall shear stress: a three-dimensional computational fluid dynamics investigation within a normal artery. *J Appl Physiol.* 2004;97:424-30.
- Kastrati A, Mehili J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schühlen H, et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol.* 2001;87:34-9.
- Escaned J, Goicolea J, Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, Fernández-Ortiz A, et al. Propensity and mechanisms of restenosis in different coronary stent designs: complementary value of the analysis of the luminal gain-loss relationship. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1490-7.
- Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, Liistro F, Montorfano M, Chieffo A, et al. In-stent restenosis in small coronary arteries. Impact of strut thickness. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:403-9.
- Hoffman R, Mintz G, Mehran R, Kent KM, Pichard AD, Satler L, et al. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique. *Am J Cardiol.* 1999;83:1170-4.
- Sick P, Huttel T, Niebauer J, Thiele H, Lauer B, Hambrecht R, et al. Influence of residual stenosis after percutaneous coronary intervention with stent implantation on development of restenosis and stent thrombosis. *Am J Cardiol.* 2003;91:148-53.
- Moreno R. *Stents* recubiertos y otros dispositivos antirreestenosis. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:842-62.
- Gijzen F, Oortman RM, Wentzel JJ, Schuurbijs JC, Tanabe K, Degertekin M, et al. Usefulness of shear stress pattern in predicting neointima distribution in sirolimus-eluting stents in coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2003;92:1325-8.