

## Radiación endovascular y reestenosis

José Blanco Castiñeira, Spencer B. King III y Nicholas Chronos

Andreas Gruentzig Cardiovascular Center. Emory University Hospital. Atlanta. EE.UU.

*angioplastia coronaria transluminal percutánea/ estenosis coronaria/ implante de stent/ radiación/ braquiterapia*

La reestenosis postangioplastia es todavía hoy día la limitación más importante del intervencionismo coronario percutáneo, a pesar de los avances en el diseño de stents coronarios, nuevos dispositivos y fármacos antiplaquetarios. La radiación endovascular ha demostrado limitar la formación de tejido neointimal en la pared vascular en estudios recientes y aparece como un método prometedor de control del proceso de reestenosis. En este artículo se presentan los hallazgos experimentales y clínicos con el uso de esta forma de radiación y se analiza su posible aportación a la cardiología intervencionista.

### ENDOVASCULAR RADIATION AND RESTENOSIS

Restenosis following coronary angioplasty is still the most vexing problem facing percutaneous coronary interventions, despite advances in stent designs and new antiplatelet therapies. Endovascular radiation has shown to limit the formation of neointimal tissue in the vascular wall in recent studies and it appears as a promising method to control the restenotic process. This article reviews the experimental and clinical data with the use of this form of radiation and analyses its potential role in Interventional Cardiology.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 520-528)

### INTRODUCCIÓN

Desde su inicio en 1977 por Andreas Gruentzig<sup>1</sup>, los avances en el diseño de catéteres, en la experiencia de los operadores, en la farmacoterapia adyuvante, en las modalidades de imagen y en la aplicación de nuevos dispositivos han resultado en una proliferación de las intervenciones coronarias percutáneas. Los dos principales factores que limitan un uso incluso mayor de la angioplastia coronaria son la oclusión aguda precoz y la reestenosis tardía. La incidencia de oclusión aguda en las horas que siguen al procedimiento se ha visto drásticamente reducida mediante el uso de *stents* intracoronarios<sup>2-4</sup> y, últimamente, con nuevos fármacos antagonistas del receptor de membrana plaquetario GP IIb/IIIa<sup>5-7</sup>. Por otro lado, tanto la implantación de *stents* como la aterectomía direccional han permitido alcanzar un mayor diámetro luminal posprocedimiento consistente con la teoría de *the bigger is better* y han disminuido parcialmente la incidencia de reestenosis<sup>8</sup>. Sin embargo, muchas lesiones tratadas con *stents*, tales como lesiones largas, ostiales, bifurcacionales o reestenóticas, vasos peque-

ños o injertos venosos, no se ajustan a los criterios utilizados en los estudios clínicos, en los que se trataron lesiones óptimas para el uso de *stents*, y la tasa de reestenosis en estas otras lesiones parece ser mayor que la comunicada, en el rango del 30-50%. Además, muchas lesiones no son dilatadas con *stents*, incluso por los más entusiastas. Otra consideración es que tanto los *stents* como el uso de antagonistas del receptor plaquetario GP IIb/IIIa incrementan el coste del procedimiento a pesar de su potencial beneficio a largo plazo<sup>9</sup>. Más allá, cuando se comparó con la cirugía de *bypass* coronario en estudios recientes, la reestenosis postangioplastia fue el principal factor limitante en el grupo de pacientes con enfermedad de dos o tres vasos y tuvo un impacto significativo tanto en los síntomas (más angina en el grupo tratado con angioplastia) como en el coste (mayor necesidad de revascularización tardía tras angioplastia)<sup>10-15</sup>. En resumen, la reestenosis sigue siendo el aspecto más problemático del intervencionismo coronario y la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas es claramente necesaria.

Teniendo estos datos en cuenta, el concepto del uso de la radiación endovascular para prevenir la reestenosis postangioplastia ha sido investigado, hasta la fecha principalmente en estudios experimentales. En la primera parte de esta revisión, presentaremos los mecanismos básicos de la reestenosis experimental y clínica. La potencial aplicación y las experiencias clínicas

Correspondencia: Dr. J. Blanco.  
Andreas Gruentzig Cardiovascular Center.  
Emory University Hospital. 1364 Clifton Rd. Suite F606.  
Atlanta, Georgia 30322. USA.  
e-mail: jblan02@emory.edu

iniciales con la braquiterapia o radiación endovascular local serán discutidas en la segunda parte.

## MECANISMOS DE REESTENOSIS

El concepto actual del proceso de reestenosis coronaria engloba tres componentes en grados variables: 1) la constricción elástica inmediata (*elastic recoil*); 2) el engrosamiento intimal debido a la formación de neointima, y 3) la constricción vascular tardía, el llamado remodelado vascular.

La constricción elástica (*elastic recoil*) ocurre principalmente en las primeras horas tras el procedimiento, y puede resultar en una disminución de hasta el 50% del área luminal<sup>16</sup>.

El daño vascular producido por el tratamiento endoluminal con los dispositivos intervencionistas activa la cascada de la coagulación, la respuesta inflamatoria e induce la producción de factores quimiotácticos y de crecimiento, lo que lleva a la adhesión y activación plaquetaria, la formación de trombo, la migración y proliferación de las células musculares lisas y la acumulación de tejido conectivo formando la matriz extracelular, en un intento por reparar la pared vascular. Existe una correlación directa entre la cantidad de engrosamiento intimal y la extensión y el tipo de daño arterial (la aplicación de láser y la aterectomía direccional se asocian con mayor formación de neointima). Las células que forman la capa neointimal derivan de la proliferación de células musculares lisas y fibroblastos de las capas media y adventicia<sup>17,18</sup> y su aspecto histológico es similar a las cicatrices queloides o a los tumores de células musculares lisas.

La constricción vascular tardía, el llamado proceso de remodelado arterial, contribuye también al proceso de reestenosis, como han comunicado estudios de imagen con ecografía intravascular<sup>19</sup>. La formación de nuevo tejido intraluminal y la consiguiente constricción del vaso son similares a la formación y retracción de la cicatriz en el proceso de reparación en otros muchos tejidos. Por lo tanto, la reestenosis coronaria se puede considerar como una respuesta exuberante de reparación tras una agresión en la pared vascular.

Los *stents* intracoronarios han disminuido la tasa de reestenosis controlando dos de los componentes de la respuesta vascular: la constricción elástica precoz (*elastic recoil*) y la constricción vascular tardía. Sin embargo, la proliferación intimal parece estar exacerbada tras la implantación de *stents* y todavía representa un importante problema clínico en las lesiones reestenóticas dentro del *stent* y su tratamiento es un verdadero reto, de tal modo que la neointima inducida por el *stent* se ha venido a denominar la «malignidad del intervencionismo coronario».

Datos clínicos y experimentales sugieren que los antagonistas del receptor GP IIb/IIIa pueden modificar

el proceso de reestenosis controlando la activación plaquetaria, la formación de trombo y la subsiguiente liberación de mitógenos que, por sí mismos, inducen proliferación neointimal. El potencial efecto beneficioso de los antagonistas del receptor GP IIb/IIIa en el proceso de reestenosis puede estar limitado por la constricción vascular y el proceso de remodelado, los otros dos factores en la ecuación de la reestenosis. Ha habido observaciones recientes que apuntan a que el tratamiento con abciximab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor plaquetario GP IIb/IIIa, puede también unirse y bloquear el receptor de la vitronectina que se ha implicado en la migración y proliferación en el lugar del daño en la pared vascular<sup>20</sup>. Sin embargo, datos recientes de amplios estudios clínicos no han referido ninguna evidencia clínica de disminución de reestenosis con el uso de abciximab<sup>21</sup> o tirofiban, bloqueador no peptídico del mismo receptor plaquetario<sup>22</sup>.

## EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL PROCESO DE REESTENOSIS: ESTUDIOS EXPERIMENTALES

La reestenosis puede compararse a una respuesta reparadora excesiva de la arteria coronaria tras un daño en la pared vascular durante el procedimiento intervencionista. La radiación ionizante se ha venido usando como tratamiento de las respuestas reparadoras exacerbadas en entidades clínicas como las cicatrices queloides, los tumores de células musculares lisas y en la esclera ocular tras la extracción del pterigio escleral. La denominada braquiterapia consiste en la aplicación de radiación localizada mediante fuentes ionizantes de corta penetración y duración, en contacto directo con los tejidos, en contraposición a la radiación externa (teleterapia) que utiliza fuentes que atraviesan con altas dosis otras estructuras hasta alcanzar el tejido diana.

Los efectos de la radiación en los cultivos celulares consisten principalmente en una regulación (*up-regulation*) de la muerte celular «programada», denominada apoptosis, mediante cambios en la estructura del ADN y pérdida de la habilidad de las células para replicarse, y no tanto en la pérdida de la integridad celular (o necrosis)<sup>21-23</sup>.

El efecto de la radiación en la pared vascular se ha visto influido por diversos factores (tabla 1), tales como: 1) la fuente de radiación; 2) el método de aplicación (catéteres frente a *stents* radiactivos); 3) la curva dosis-profundidad de la fuente radiactiva o distribución radial de la dosis, que influye; 4) la dosis requerida en el centro del vaso para alcanzar una dosis apropiada en la pared vascular; 5) el momento de aplicación de la radiación durante el procedimiento intervencionista, y 6) la hipoxia tisular local.

**TABLA 1**  
**Factores que pueden modificar el efecto de la radiación en la pared vascular coronaria**

Fuente de radiación
Método de aplicación
Catéteres
Dispositivos de centrado
Stents radiactivos
Curva dosis-profundidad
Dosis en el centro del vaso
Momento de aplicación
Tejido hipóxico

**TABLA 2**  
**Comparación de las fuentes de radiación: gamma frente a beta**

	Radiación beta	Radiación gamma
Fuentes	Itrio-90 Fósforo-32 Estroncio-90-Itrio	Iridio-192
Partícula física	Electrones	Fotones
Vida media útil de la fuente	Variable (60 h-25 años)	Corta (meses)
Calibración de la fuente	Compleja	Sencilla
Penetración	Escasa	Amplia
Distribución radial de dosis	Caída brusca	Más uniforme
Protección	Convencional	Diseño especial
Tiempo de aplicación	Corto (5-10 min)	Largo (30 min)
Dosimetría	Compleja	Sencilla
Dispositivo de centrado	Quizás necesario	No necesario
Dosis en la cara luminal	14-18 cGy	800 cGy

**Fuentes de radiación**

La fuente de radiación fue uno de los primeros aspectos evaluados en los estudios experimentales que intentaron establecer la aplicabilidad y seguridad de este método. En la **tabla 2** se resumen las principales características de los dos tipos de fuentes de radiación evaluadas en estos estudios iniciales: radiación gamma (emisión de fotones) y radiación beta (emisión de electrones).

Estudios experimentales iniciales utilizaron radiación gamma endovascular con sistemas de aplicación basados en catéteres que contenían elementos radiactivos de iridio-192 en forma de «cintas» con dosis intermedias o cargadores con altas dosis, similares a los usados en la braquiterapia oncológica. Se demostró en el modelo porcino y de conejo una marcada reducción dosis-dependiente en el número de las células musculares lisas y el grosor de la capa neointimal tras aplicación de radiación postangioplastia<sup>24-26</sup>.

El uso de radiación gamma es más habitual en terapia oncológica, y aspectos como el cálculo de la dosis o el manejo y la calibración de la fuente radiactiva son más sencillos y mejor conocidos. Sin embargo, la radiación gamma pronto fue reconocida como poco práctica para los procedimientos intervencionistas, dado que el personal tiene que abandonar la sala durante la aplicación intracoronaria del tratamiento, debido a su alta penetración. Asimismo, los sistemas de protección convencionales en la sala de hemodinámica no bloquean la radiación gamma y su aplicación requiere mantener el dispositivo un tiempo prolongado dentro de la arteria coronaria, con los potenciales problemas de hipoperfusión miocárdica prolongada e isquemia.

La radiación beta, mediante emisión de electrones, es quizás una forma de radiación más práctica en este contexto, dado que se absorbe en unos pocos milímetros de profundidad; es segura tanto para el paciente como para el personal del laboratorio de cateterismo, dado que la dosis radiactiva total dentro y fuera del organismo es menor, y no exige que el personal abandone la sala durante su aplicación. Sin embargo, a pesar de que su larga vida media fuera del organismo supone una ventaja en la preparación de los tratamientos, su calibración y manejo fuera del organismo son más complejos.

Diversos estudios experimentales evaluaron esta fuente de energía y los resultados, aplicada a dosis superiores a 10-18 cGy en la pared vascular, fueron idénticos a los obtenidos con radiación gamma, consiguiendo una marcada reducción de la proliferación neointimal que fue también dosis-dependiente, y se mantuvo a los 6 meses<sup>27,28</sup> (**fig. 1**). Un estudio reciente comunicó que la radiación beta intracoronaria parece afectar a la reestenosis mediante una reducción de la proliferación celular primariamente en la capa adventicia, y su uso se asoció a un efecto favorable en el remodelado tardío<sup>29</sup>. Otro posible mecanismo de acción de la radiación endovascular puede ser a través de un efecto de barrera creado por el campo radiactivo en la pared vascular que limita la migración de las células musculares lisas hacia la neointima. Aunque la estructura diana que ha de ser irradiada dentro la pared vascular no ha sido todavía claramente definida, existen datos recientes que sugieren un importante papel de la adventicia en el proceso de reestenosis<sup>18</sup>, lo que supondría una desventaja para la radiación beta dada su baja penetración si se han de alcanzar esas capas más profundas de la pared vascular.

**Método de aplicación**

Además de la búsqueda de la fuente de radiación óptima, el método de aplicación de la radiación ha sido ampliamente investigado. Se han diseñado dos tipos de sistemas para aplicar la radiación endovascular: sistemas basados en catéteres y *stents* radiactivos.

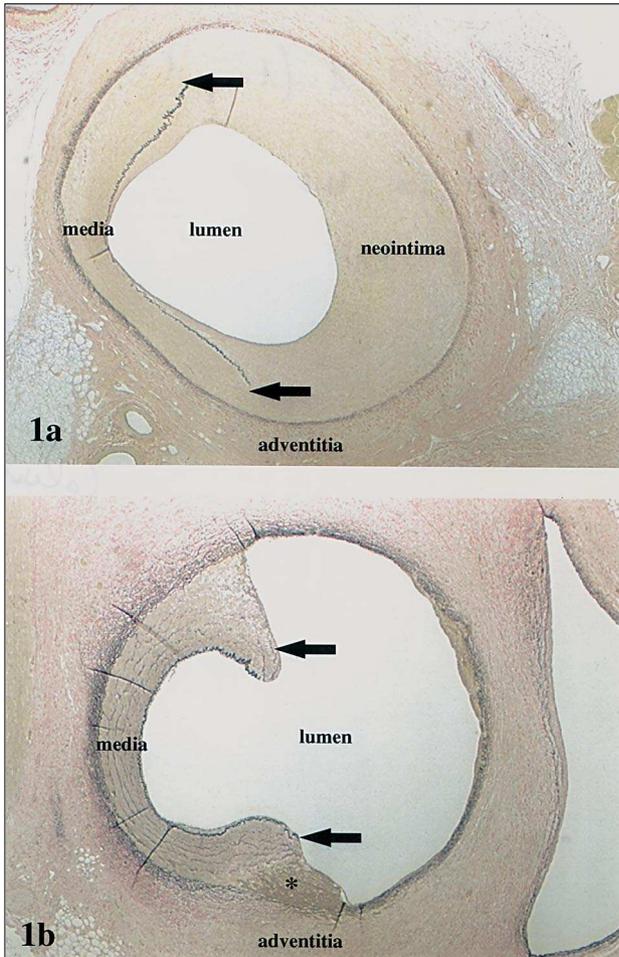


Fig. 1. Imágenes microscópicas de secciones de arterias coronarias de cerdo fijadas cuatro semanas después de la angioplastia con balón y teñidas con VVG-elasticina. Las flechas indican los límites de la diseción en la túnica media tras el daño vascular. La figura 1A es una arteria control en la que se observa una amplia capa de neointima. En la figura 1b se observa una arteria tratada con 14 Gy de radiación beta usando  $^{90}\text{Sr}/\text{Y}$ ; no existe prácticamente neointima y se observa un pequeño hematoma submedial no resuelto (\*) en uno de los bordes de la diseción. (Cortesía del Dr. K. Robinson.)

### Catéteres radiactivos

La radiación endovascular aplicada mediante catéteres tiene la potencial ventaja de no requerir un implante definitivo y de poder ser aplicada con rapidez (2-4 minutos para la radiación beta y sobre 30 minutos para las fuentes de radiación gamma) en un amplio espectro de lesiones. Una cuestión adicional todavía por resolver en este tipo de sistemas es la posible necesidad de sistemas de centrado dentro del vaso para aplicar la radiación mediante catéteres con una dosimetría apropiada y uniforme alrededor de la luz vascular. En la mayoría de las lesiones coronarias por el efecto del remodelado vascular, y especialmente en las lesiones claramente excéntricas, la luz no se encuentra en el centro geométrico del vaso y del tejido diana y, por lo

tanto, la eficacia de la terapia con radiación puede ser menor en esos casos. Sin embargo, el mecanismo de centrado disponible hoy día no permite la perfusión distal y la aplicación de la radiación con este sistema centrador puede ser, pues, mal tolerada debido a la isquemia inducida por el sistema.

### Stents radiactivos

Los *stents* radiactivos a través de la impregnación de los alambres del *stent* con partículas emisoras de radiación beta resultan prometedores, dado que la radiación se aplica en menor dosis (del orden de microcurios) uniformemente alrededor de la luz vascular y en directo contacto con la pared vascular. El fósforo-32 ( $^{32}\text{P}$ ) se ha utilizado como fuente radiactiva en los *stents*, teniendo las ventajas que ofrece la radiación beta de una corta vida media (14,3 días) y una penetración escasa. Sin embargo, el *stent* radiactivo es un implante permanente, algunas lesiones no son susceptibles de ser tratadas con *stents* (debido a la tortuosidad del vaso proximal o al tamaño del vaso, etc.) y el problema de la excentricidad de la placa no está totalmente resuelto con los *stents*, ya que en una placa excéntrica las dosis aplicadas en la pared «sana» en contacto con el *stent* pueden no alcanzar la capa adventicia en la pared «enferma». Además, los *stents* radiactivos han mostrado enlentecer el proceso de endotelización tras su inserción y así el posible riesgo de trombosis subaguda en estos *stents* está todavía por determinar en estudios clínicos.

Diversos estudios han evaluado la seguridad, eficacia y aplicabilidad de los *stents* radiactivos, en cultivos celulares<sup>30</sup> y en el modelo porcino<sup>31,32</sup>. En estos estudios, el *stent* radiactivo con  $^{32}\text{P}$  redujo significativamente la formación neointimal a las 4-12 semanas. La radiactividad de los alambres del *stent* influye en la duración e intensidad del efecto de «retraso» de la proliferación celular y la dosis más apropiada tiene que ser todavía determinada, ante varios hallazgos controvertidos publicados recientemente. Estas observaciones han sugerido que la ventana terapéutica en relación con la dosis puede ser estrecha.

En un estudio reciente, Carter et al<sup>32</sup> describieron la dosis-respuesta de los *stents* emisores de radiación beta en un modelo porcino de reestenosis coronaria. Este grupo evaluó la respuesta de las capas vasculares endotelial y media tras la implantación de *stents* radiactivos con  $^{32}\text{P}$  de actividad baja (0,15 a 0,5 –curios), intermedia (1,0 –curios) y alta (3 a 23 –curios) a los 28 días de su inserción. Estos autores analizaron la celularidad de las capas neointimal y media, la endotelización y la estenosis residual a las diferentes actividades radiactivas. La densidad celular de la neointima disminuyó progresiva y significativamente al incrementar la radiactividad. Sin embargo, la reducción en el número de células musculares lisas de la

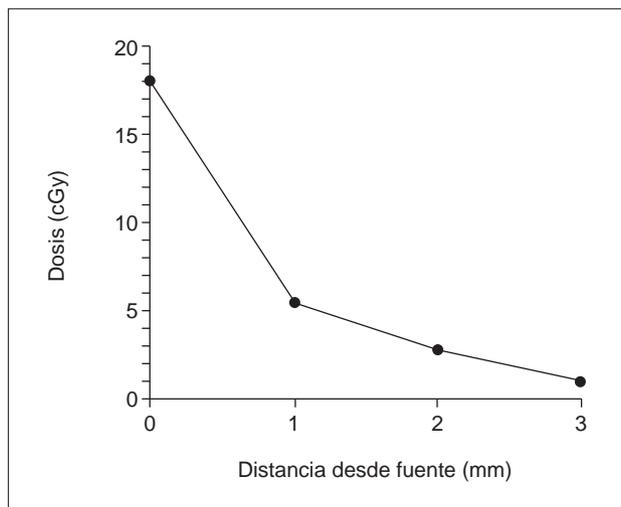


Fig. 2. Curva dosis-respuesta de una fuente radiactiva de itrio-90 (actividad 45 mCi) en forma de guía situada dentro de un dispositivo de centrado de 3,0 mm, relleno con medio de contraste e implantado en un medio equivalente a un tejido. Una dosis de 18 cGy prescrita en la superficie del balón disminuye a 2,7 cGy a 2 mm de profundidad en la pared. (Adaptada de Popowski et al.)

capa media fue evidente para actividades de 0,15 a 1 –curios, pero no se observó una reducción mayor para actividades superiores a 1 –curio. A actividades bajas y altas, hubo una reducción modesta pero significativa del área neointimal (alrededor del 30%) y del porcentaje de área con estenosis comparado con los *stents* controles no radiactivos. Sin embargo, sorprendentemente, los *stents* con actividades intermedias (1,0 –curios) presentaron una mayor formación neointimal y mayor estenosis luminal que los *stents* control. La explicación de esta compleja curva dosis-respuesta podría ser que el nivel intermedio de radiación fue insuficiente para inhibir la proliferación de las células musculares lisas en la cara luminal dentro de la matriz de fibrina. Otra posible explicación sería que la endotelización retardada a estas dosis podría resultar en la formación de depósitos de fibrina y plaquetas que podrían promover la proliferación de células musculares lisas y la formación de la matriz proteica.

A pesar de que las dosis altas de radiactividad inhiben profundamente la proliferación de células musculares lisas en la neointima, estas dosis pueden alterar la endotelización del *stent* y promover el depósito de fibrina y formación de trombo. En este estudio, los *stents* de baja actividad estaban endotelizados completamente e indujeron menor daño en las células musculares lisas de la media que los *stents* con actividades superiores a 1 –curio. El daño mediante radiación de la media puede afectar adversamente a la respuesta arterial tras la implantación del *stent*, dado que las células musculares lisas de la capa media producen sustancias tales como el óxido nítrico, en respuesta al daño vascular, que limitan el depósito de trombos y

promueven la endotelización<sup>33</sup>. Otro hallazgo interesante en este estudio fue que la reducción de la celularidad de la neointima mediante la radiación beta fue mayor que la disminución en la celularidad de la media, lo que sugiere que las células musculares lisas de la neointima son más sensibles a la radiación beta que las células de la capa media, o bien que los *stents* emisores de radiación beta pueden inhibir la migración de células musculares lisas desde la media hacia la neointima, como un efecto «barrera».

Este estudio ha planteado el importante problema de la compleja respuesta vascular a las diferentes dosis de radiación y la posible dificultad de cálculo de la dosimetría con los *stents* radiactivos. La inhibición de las células musculares lisas de la neointima, la respuesta de la media y la adventicia y el grado de endotelización y depósito de fibrina y trombo deben ser considerados conjuntamente y, como se expuso en este estudio, un equilibrio frágil de todos estos factores, dependiente de la dosis de radiación, es esencial para alcanzar una dimensión vascular óptima a medio plazo.

#### Radiación por catéteres con implantación de *stent*

La aplicación combinada de radiación mediante catéteres en el momento de la implantación del *stent* no radiactivo ha sido también evaluada en estudios experimentales<sup>34,35</sup>. Estos estudios refirieron una inhibición de la proliferación neointimal con fuentes de <sup>90</sup>Sr/Yt (estroncio-itrio) colocadas en la arteria antes de la implantación del *stent*. Comparada con la radiación aplicada tras la implantación del *stent*, la radiación antes del *stent* ha mostrado ser más efectiva, reduciendo el grosor de la neointima, quizás debido a la distancia a la que el tejido diana es desplazado tras la expansión del *stent*<sup>35</sup>. Los *stents* han demostrado atenuar la absorción de electrones desde las fuentes beta, creando puntos «fríos» en la pared vascular, en grados variables dependiendo del diseño y el grosor del metal del *stent*<sup>36</sup>.

#### Dosis y profundidad

La dosis requerida en el centro del vaso coronario para alcanzar un efecto óptimo en la pared vascular está todavía por aclarar y depende de la fuente radiactiva, el tamaño de la luz y las dimensiones y geometría de la pared vascular, las capas tisulares diana (todavía por determinar) y la llamada curva dosis-profundidad. La radiación beta de baja penetración tiene una curva dosis-profundidad de pendiente muy pronunciada, con un decremento rápido de la dosis de radiación a corta distancia de la fuente, como se observa en la **figura 2**<sup>37</sup>. Utilizando un balón expandido para centrar la fuente de radiación, únicamente un 15% de la dosis prescrita en la superficie luminal de la pared vascular

alcanzó una profundidad de 2 mm dentro de la pared. Sistemas de aplicación de radiación sin mecanismos de centrado en la luz vascular permiten que los tejidos diana se sitúen más próximos a la fuente de radiación y, por lo tanto, resultan en una mayor dosis en la pared vascular. Aunque es todavía motivo de debate, las dosis de radiación beta que alcanzan un nivel entre 14 y 18 cGy en la pared vascular coronaria han demostrado ser efectivas en estudios animales y clínicos, como se expondrá posteriormente.

### Momento de aplicación

Al igual que en otros procedimientos de radioterapia oncológica, el momento de aplicación de la radiación endovascular es un factor crítico, dado que la distancia desde la fuente radiactiva al tejido diana, la hipoxia concomitante y otros factores que pueden influir en la respuesta vascular varían durante el procedimiento intervencionista. Si se plantea el uso de radiación mediante catéteres durante la implantación de *stents*, la radiación antes de la colocación del *stent* ha mostrado ser más efectiva, probablemente por la menor distancia entre la pared vascular y la fuente radiactiva, como se apuntó antes. Waksman et al.<sup>24</sup> han referido una potenciación del efecto de la radiación si el tratamiento se aplica 48 h después del daño producido por el balón de angioplastia. De todos modos, esta estrategia es claramente poco práctica dado que supondría un segundo procedimiento intervencionista.

### Hipoxia tisular

Otra consideración importante que puede influir en el cálculo de la dosis radiactiva es la reducción del efecto de la radiación en tejidos hipóxicos, que requieren un incremento dos o tres veces mayor de la dosis de radiación para conseguir el mismo efecto antiproliferativo. Este aspecto podría modificar la respuesta a la radiación en el contexto de procedimientos intervencionistas utilizando balones de centrado o tras la expansión del *stent*, o en lesiones y vasos que suplan tejido miocárdico necrótico o severamente isquémico y en los que la propia pared vascular diana puede sufrir hipoxia.

## ESTUDIOS CLÍNICOS CON RADIACIÓN ENDOVASCULAR

La radiación gamma ha sido evaluada en estudios clínicos preliminares en lesiones reestenóticas en el territorio ilíaco<sup>38</sup>, en lesiones en *shunts* arteriovenosos utilizados para hemodiálisis<sup>39</sup> y en lesiones coronarias<sup>40-42</sup>. En las lesiones ilíacas reestenóticas tratadas con gammaterapia, un seguimiento clínico y mediante estudios no invasivos durante 5 años sugirió un beneficio sostenido de la radiación<sup>38</sup>; sin embargo, el se-

guimiento angiográfico en esta serie fue incompleto. En lesiones coronarias, dos grupos han aportado sus resultados clínicos con radiación gamma.

En el estudio SCRIPPS<sup>40</sup>, 55 pacientes con lesiones reestenóticas (14 de ellas en injertos venosos) fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con radiación gamma mediante una fuente de iridio-192 mediante un catéter tras la implantación de *stents*. Las partículas radiactivas de iridio-192 encapsuladas con una actividad media de 100 mCi fueron manualmente guiadas hacia las zonas de implantación del *stent* y mantenidas durante el tiempo necesario con el objetivo de alcanzar 800 cGy en la membrana elástica interna. Se observó reestenosis coronaria mediante angiografía a los 6 meses en el 54% del grupo control frente al 16% de los pacientes irradiados. Mediante angiografía cuantitativa, la pérdida luminal tardía (diferencia entre el diámetro luminal mínimo postangioplastia y al seguimiento) fue significativamente menor y el diámetro luminal mínimo al seguimiento significativamente mayor en las lesiones irradiadas<sup>41</sup>. Asimismo, la ecografía intravascular mostró que la hiperplasia neointimal dentro del *stent* se vio reducida un 65% en el grupo que recibió radiación post-*stent*<sup>42</sup>.

Del mismo modo, un grupo en Venezuela ha tratado a 21 pacientes con 20-25 Gy de radiación gamma con iridio-192 aplicado mediante un segmento radiactivo de 3 cm en la zona distal de un alambre guía de angioplastia. La reestenosis angiográfica, definida como una estenosis residual al seguimiento superior al 50%, se observó en 4 pacientes (18%), y la pérdida luminal tardía y el índice de pérdida luminal tardía (cociente entre la pérdida luminal tardía y la «ganancia» inmediata postangioplastia) mediante angiografía a los seis meses fueron mínimos en la mayoría de los enfermos (pérdida tardía = 0,19 mm; índice de pérdida tardía = 0,19)<sup>43</sup>.

Como se mencionó previamente, la radiación gamma que se usa actualmente no resulta práctica debido a su prolongado tiempo de aplicación (30-40 min) y a sus características de penetración, al exponer tejidos radiosensitivos y al personal del laboratorio.

Experiencias preliminares con radiación beta han sido aportadas por un grupo en Ginebra<sup>44</sup>. Quince enfermos fueron tratados, tras angioplastia convencional de un vaso, con una fuente de itrio-90 (un alambre espiral de itrio fijado en el extremo de una guía de angioplastia) centrada en la luz coronaria mediante un dispositivo de centrado con balón con cuatro cámaras interconectadas, del mismo diámetro que el balón usado durante la angioplastia. En cuatro pacientes, la intervención coronaria se completó con la colocación de un *stent*. El dispositivo se mantuvo inflado dentro del vaso durante el tiempo necesario para alcanzar una dosis de 18 cGy en la superficie luminal de la pared vascular de acuerdo con la actividad de la fuente radiactiva, y varió entre 3 y 12 min según el tamaño del

vaso (mayor tiempo en vasos de mayor calibre). En cuatro enfermos, el dispositivo de centraje hubo de ser desinflado debido a la pobre tolerancia de los inflados prolongados y estos enfermos requirieron una secuencia de inflados cortos para aplicar la dosis prescrita. A los 6 meses de seguimiento, no se observaron aneurismas o trombos intraluminales, pero cuatro pacientes (27%) requirieron nueva revascularización en la lesión diana y seis enfermos (40%) presentaron reestenosis angiográfica. El índice de pérdida luminal tardía en este estudio piloto fue del 50%, comparable con series históricas de angioplastia. La falta de efecto en este estudio puede explicarse por una dosificación inadecuada debido al sistema de centraje que desplazó la pared vascular de la fuente radiactiva, por el momento de aplicación de la radiación y por la hipoxia inducida por el dispositivo de centraje<sup>45</sup>.

Recientemente, se ha desarrollado un sistema para aplicación de radiación beta<sup>46</sup>, que consiste en un catéter *over-the-wire* de 4,8 French con un canal interno con final ciego para el avance con un transportador hidráulico de un «tren» de radiación de estroncio/itrio-90 de 3 cm. Estudios clínicos preliminares con este dispositivo se han llevado a cabo en la Emory University y en la Brown University<sup>48</sup>.

En el estudio BERT (Beta Energy Restenosis Trial)<sup>49</sup>, se ha seguido angiográficamente a 18 enfermos en los que se aplicó radiación beta a un vaso coronario único tras angioplastia con balón. La dosis radiactiva fue aplicada durante un corto espacio de tiempo (3-10 min) para alcanzar 18 cGy en la cara luminal del vaso, y no se observaron problemas de intolerancia por isquemia. Los resultados clínicos, angiográficos y de ecografía intravascular a los seis meses de seguimiento mostraron que sólo 3 de los 18 pacientes (15%) desarrollaron reestenosis angiográfica y requirieron revascularización de la lesión diana; el índice de pérdida luminal tardía fue tan sólo del 5%<sup>47</sup>. Esta remarcable falta de pérdida luminal tardía significa que la arteria mantuvo a los seis meses la mayoría de los beneficios logrados en la angioplastia inicial, sin el uso de otros dispositivos o tratamientos adicionales.

Un estudio multicéntrico aleatorio que compara la radiación beta aplicada con este sistema respecto a placebo tras angioplastia con balón o tras *stent* coronario «provisional» (en caso de resultado angiográfico subóptimo) se iniciará pronto para tratar de confirmar este efecto beneficioso en un grupo mayor de pacientes.

Hasta el momento, existe un único estudio publicado sobre la eficacia de la radiación en la prevención de la reestenosis coronaria post-*stent*. En dicho estudio se ha comparado la evolución a corto plazo de pacientes sometidos a radioterapia con iridio-192 frente a placebo y se ha observado menor incidencia de reestenosis con radioterapia<sup>50</sup>. Sin embargo los aspectos

relacionados con el coste, la dosimetría, el momento de irradiación (antes o después de la colocación del *stent*) y la selección del *stent* apropiado para reducir la atenuación de la radiación causada por el material del *stent* necesitan ser aclarados. Dado que la radiación beta ha mostrado afectar el proceso de endotelización, la aplicación de radiación en pacientes tratados con *stents* puede tener el potencial riesgo de una endotelización retardada y consiguiente trombosis que, de confirmarse, obligaría a ajustar los tratamientos anti-coagulantes y antiplaquetarios en estos enfermos.

La aplicación simultánea de radiación beta tras la implantación de *stents* recubiertos de heparina ha sido también propuesta para evaluar un posible sinergismo en el control de la reestenosis. Sin embargo, observaciones recientes todavía no publicadas han documentado un daño importante en el recubrimiento del *stent* producido por la radiación, que puede limitar el efecto de esta combinación.

## CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

La braquiterapia endovascular ha demostrado efectos prometedores en la pared vascular, controlando algunos de los mecanismos de reestenosis, tanto en estudios experimentales como en pequeños estudios clínicos. Estos estudios preliminares han demostrado la seguridad de esta terapia y las posibles complicaciones vasculares relacionadas con la radiación, tales como la formación de aneurismas o la trombosis, han sido raras y el riesgo de carcinogénesis inducido por esta radiación es bajo, dado que las dosis aplicadas son extremadamente bajas y los tejidos expuestos (arterias, venas, músculo cardíaco, pericardio) tienen una tasa espontánea de carcinogénesis muy reducida.

Sin embargo, varias cuestiones relacionadas con la braquiterapia endovascular todavía necesitan ser respondidas. En primer lugar, la eficacia y aplicabilidad clínica de este tratamiento está todavía siendo objeto de debate. La radiación podría tener un efecto retrasando, en lugar de aboliendo, el proceso de reestenosis, y será necesario un seguimiento clínico más amplio de estos enfermos.

La cuestión de qué enfermos podrían ser tratados con radiación es el siguiente aspecto práctico. Pacientes con una reconocida propensión para la reestenosis, bien por aspectos clínicos (tales como enfermos con reestenosis «aceleradas» o enfermos diabéticos), o por las características anatómicas de sus lesiones (tales como lesiones largas, bifurcacionales, ostiales, lesiones en injertos venosos o enfermedad multivascular) podrían constituir una población a tratar con la aplicación de radiación endovascular. En situaciones tales como las reestenosis dentro del *stent*, en las cuales no se han observado factores consistentes predictores de reestenosis, la definición del subgrupo de enfermos que se podría beneficiar de este tratamiento es menos clara.

Asimismo, cuestiones referentes a la forma de aplicación de radiación requieren ser clarificadas, tales como la dosis y momento óptimos, así como el método más eficaz de aplicación de la radiación (catéteres, mecanismos de centraje, *stents* radiactivos).

Más allá, aspectos referentes a la integración de los programas de radiación dentro del ambiente del laboratorio de cateterismo son todavía poco claros. El manejo y almacenamiento de las fuentes radiactivas en el laboratorio de cateterismo y la integración de un equipo de oncología/radioterapia pueden suponer nuevos requisitos para la actividad diaria del laboratorio.

Y, finalmente, pero no menos importante, los aspectos relacionados con el coste de este tratamiento adicional, que supone nuevo equipamiento y un grupo colaborador de oncología/radioterapia, necesitan ser evaluados junto con los posibles beneficios a largo plazo si se demuestra un control significativo del proceso de reestenosis con la radiación endovascular.

Por lo tanto, a medida que esta prometedora tecnología se desarrolla, las cuestiones anteriores necesitan ser analizadas y es todavía necesaria información adicional para definir su papel futuro dentro del ambiente, todavía en expansión, del intervencionismo coronario percutáneo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gruentzig AR, Sening A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1970; 301: 61-68.
2. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G et al. Coronary stent implantation without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1.676-1.688.
3. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al, for the Benestent Study Group. A comparison of balloon expandable stent implantation with angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
4. Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I et al, for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
5. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
6. Tcheng JE, Lincoff AM, Sigmon KN et al, for the IMPACT II investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with Integrilin during percutaneous coronary intervention: the IMPACT II trial. *Circulation* 1995; 92 (Supl 1): 543.
7. King SB III, Willerson JT, Ross AM, Herrmann HC, for the RESTORE investigators. Time course of reduction in adverse cardiac events following angioplasty using a IIb/IIIa receptor blocker, tirofiban: the RESTORE trial. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 199.
8. Baim DS, Popma JJ, Sharma SK, Fortuna R, Schreiber TL, Senerchia C et al Final results in the balloon versus optimal atherectomy trial (BOAT): six-month angiography and one year clinical follow-up. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 436.
9. Mark DM, Talley JD, Topol EJ, for the EPIC investigators. Economic assessment of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition for prevention of ischemic complications of high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 1996; 94: 629-635.
10. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB III, Hamm CW et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346: 1.184-1.189.
11. Sim I, Gupta M, McDonald K, Bourassa MG, Hlatky MA. A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1.025-1.029.
12. King SBIII, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH et al A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary artery bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; 331: 1.044-1.050.
13. Weintraub SW, Mauldin PD, Becker E, Kosinski AS, King SBIII. A comparison of the costs of and quality of life after coronary angioplasty or coronary surgery for multivessel coronary artery disease. Results from the Emory Angioplasty versus Surgery Trial. *Circulation* 1995; 92: 2.831-2.840.
14. The BARI Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-225.
15. Hlatky MA, Rogers WJ, Johnstone I, Boothroyd D, Brooks MM, Pitt B et al, for the BARI investigators. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 92-99.
16. Rensing BJ, Hermans WRM, Beatt KJ, Laarman GJ, Suryapranata H, Van der Brand M et al. Quantitative angiographic assessment of elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1.039-1.044.
17. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EDC, Robinson KA, Anderberg K, King SB III. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 467-474.
18. Scott NA, Cipolla GD, Ross CE, Dunn B, Martin FH, Simonet L et al. Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries *Circulation* 1996; 93: 2.178-2.187.
19. Mintz G, Kovach J, Javier S, Ditrano C, Leon MB. Geometric remodeling is the predominant mechanism of late lumen loss after coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 88: 1-654.
20. Nakada MT, Jordan RE, Knight DM. Abciximab cross-specificity with alpha-v beta-3 integrin receptors: a potential mechanism for the prevention of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Supl A): 243A.
21. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM, Cabot CF, Miller DP, Booth JE et al. Abciximab (c7E3 Fab, ReoPro) with reduced heparin dosing during coronary intervention: final results of the EPILOG trial [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Supl A): 187A.
22. King SB III, Willerson JT, Ross AM, Herrmann HC, for the RESTORE investigators. Time course of reduction in adverse cardiac events following angioplasty using a IIb/IIIa receptor blocker, tirofiban: the RESTORE trial. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 199.
23. Puck TT, Morkovin D, Marcus PI. Action of X-rays on mammalian cells, II: survival curves of cells from normal human tissues. *J Exp Med* 1957; 106: 485-500.
24. Fischer-Dzoga K, Dimitrievich GS, Griem ML. Differential radiosensitivity of aortic cells in vitro. *Radt Res* 1984; 99: 536-546.
25. Hall EJ. Cell-survival curves. En: Hall EJ, editor. *Radiobiology for the radiologist*. Filadelfia: Lippincott, 1988; 17-38.
26. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GC, King SB III. Endovascular low dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine: a possible role for radiation therapy in restenosis prevention. *Circulation* 1995; 91: 1.533-1.539.

27. Wiedermann JG, Marboe C, Schwartz A, Amols H, Weinberger J. Intracoronary irradiation reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1.491-1.498.
28. Mazur W, Ali MN, Dabaghi SF, Cristead C, Abukhalil J, Paradis P et al. High dose rate intracoronary radiation for inhibition of neointimal formation in the stented and balloon-injured porcine models of restenosis: angiographic, morphometric and histopathologic analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 777-788.
29. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Wang C, Gravanis MB, Cipolla GD et al. Intracoronary low dose beta irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model. *Circulation* 1995; 92: 3.025-3.031.
30. Verin V, Popowski Y, Urban P, Belenger J, Redard M, Costa M et al. Intraarterial beta irradiation prevents neointimal hyperplasia in hypercholesterolemic rabbit restenosis model. *Circulation* 1995; 92: 2.284-2.290.
31. Waksman R, Rodriguez J, Robinson KA, Scott NA, Crocker IR, Ross CE et al. Intracoronary radiation affects restenosis in the swine model by reduction of cell proliferation and favorable remodeling. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 108.
32. Fischell TA, Kharma BK, Fischell DR, Loges PG, Coffey CW, Duggan DM et al. Low-dose b-particle emission from stent wire results in complete localized inhibition of smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 1994; 90: 2.956-2.963.
33. Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, Schlosser K, Huttel E, Friedrich L et al. Pure b-particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits. *Circulation* 1996; 93: 641-645.
34. Carter AJ, Laiord JR, Bailey LR, Hoopes TG, Farb A, Fischell DR et al. Effects of endovascular radiation from a b-particle-emitting stent in a porcine coronary restenosis model: a dose-response study. *Circulation* 1996; 94: 2.364-2.368.
35. Banning AP, Buttery L, Wharton J, Black P, Polak J, Lewis MJ. Inducible nitric oxide synthase is expressed acutely in the arterial media following balloon injury [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 254A.
36. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Palmer SJ, Wang C et al. Intracoronary radiation before stent implantation inhibits neointima formation in stented porcine coronary arteries. *Circulation* 1995; 92: 1.383-1.386.
37. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Palmer SJ, Cipolla GD. Intracoronary beta radiation before versus after stent implantation for inhibition of neointima formation in the porcine model. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 619.
38. Weinberger J, Mirzadeh S, Knapp FFR, Amols H. Beta irradiation for restenosis after stent implantation: dose variations among differing stents. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Supl A): 238A.
39. Popowski Y, Verin V, Papirova I, Nouet P, Rouzaud M, Schwager M et al. Intra-arterial 90Y brachytherapy: preliminary dosimetric study using a specially modified angioplasty balloon. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 713-717.
40. Liermann D, Bottcher HD, Kollath J, Schopohl B, Strassman G, Strecker EP et al. Prophylactic endovascular radiotherapy to prevent intimal hyperplasia after stent implantation in feoropopliteal arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 12-16.
41. Waksman R, Crocker IR, Kikeri D, Lumsden AB, Mac Donald JM, Long J et al. Endovascular low dose radiation for prevention of restenosis following angioplasty for treatment of narrowed dialysis arteriovenous grafts [resumen]. Atlanta: Proc. Symposium on Discoveries in Radiation for Restenosis, 11-12 de enero de 1996.
42. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RS et al. Radiation therapy following coronary stenting: 6-month follow-up of a randomized clinical trial. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 210.
43. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Mintz GS, Russo RJ, Schtz RA et al. Radiotherapy reduces coronary restenosis: late follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Supl A): 397A.
44. Mintz GS, Massullo V, Popma JJ, Jani S, Russo RJ, Schatz RA et al. Transcatheter Iridium-192 irradiation reduces in-stent neointimal tissue proliferation: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the SCRIPPS trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Supl A): 60A.
45. Condado JA, Popma JJ, Lansky AJ, Gurdziel OG, Espinosa R, Brito JG et al. Effect of intracoronary 192-Iridium on late quantitative angiographic outcomes after PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Supl A): 418A.
46. Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA et al. Feasibility of intracoronary beta-irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty: a clinical pilot study. *Circulation* 1997; 95: 1.138-1.144.
47. Teirstein P. Beta-radiation to reduce restenosis: too little, too soon? [editorial]. *Circulation* 1997; 95: 1.095-1.097.
48. King SB III, Crocker IR, Hillstead RA, Waksman R. Coronary endovascular beta-radiation for restenosis using a novel catheter system: initial clinical feasibility study. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 619.
49. King SB III, for the BERT investigators. Results of the BERT trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Supl A): 21.
50. Teirstein OPS, Massullo V, Jani S, Popma J, Mintz G, Russo RJ et al. *N Engl J med* 1997; 336: 1.697-1.703.