Factores que influyen en el fracaso de las técnicas endovasculares

J.A. González-Fajardo, N. Cenizo-Revuelta,
E.M. San Norberto-García, C. Vaquero-Puerta

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL FRACASO DE LAS TÉCNICAS ENDOVASCULARES

Resumen. Objetivo. *Se analiza la evolución natural del tratamiento endovascular de las lesiones esteno-oclusivas ateroscleróticas, intentando identificar los mecanismos etiopatogénicos responsables del fracaso técnic o de esta terapia.* Desarrollo. *Frente a la concepción clásica de que la recurrencia estenótica era debida principalmente a un fenómeno de hiperplasia intimal, actualmente se acepta que los dos mecanismos que contribuyen a la reestenosis son el remodelado arterial en el lugar de la lesión, que puede suponer hasta un 80% de la pérdida tardía de la luz, y la hiperplasia por medio de la proliferación celular. Aunque el empleo de* stent *puede reducir el efecto constrictivo del remodelado, su presencia dentro del vaso representa un estímulo proliferativo neointimal. La aplicación de braquiterapia y el desarrollo de* stents *temporales biodegradables con potencialidad de terapia génica o liberación de nuevos fármacos puede ser una alternativa futura para el control e inhibición de estas lesiones estenosantes.* Conclusión. *La reestenosis es una causa frecuente de fracaso de los procedimientos endovasculares. [ANGIOLOGÍA 2007; 59 (Supl 2): S115-9]*
Palabras clave. *Angioplastia. Endovascular. Hiperplasia. Reestenosis. Remodelado.* Stent.

Introducción

Definir y caracterizar los factores que influyen en el fracaso de las técnicas endovasculares puede ser muy complejo, ya que la mayoría de las publicaciones sobre el tema son estudios de observación, no controlados y con un nivel 3 de evidencia [1]. Muchos de ellos excluyen a los pacientes que experimentaron fallos técnicos inmediatos o resultados subóptimos, no suelen describir con detalle la gravedad de las lesiones y las circunstancias clínicas de los pacientes, el seguimiento suele ser muy corto y con numerosas pérdidas, y, de manera reiterada, muestran inconsistencia en la definición de permeabilidad o éxito. Además, se suelen extrapolar los datos de intervencionismo coronario al sector arterial periférico.

De cualquier modo, más allá de la habilidad técnica del cirujano, podríamos considerar que los factores que afectan al resultado dependen básicamente de la naturaleza de la patología arterial tratada (oclusiva, aneurismática,…), de las características anatómicas del vaso (localización, tortuosidad, calcificación,…) y de la durabilidad de los materiales empleados.

Dadas las connotaciones especiales en relación con la patología aneurismática y el hecho de que los dispositivos utilizados están en plena innovación y desarrollo, en este capítulo se analizará la evolución natural del tratamiento endovascular de las lesiones esteno-oclusivas ateroscleróticas, intentando identi-

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Valladolid, España.

Correspondencia: Dr. José A. González-Fajardo. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Avda. Ramón y Cajal, s/n. E-47003 Valladolid. Fax: +34 983 257 511. E-mail: jafajardo@jet.es

© 2007, ANGIOLOGÍA

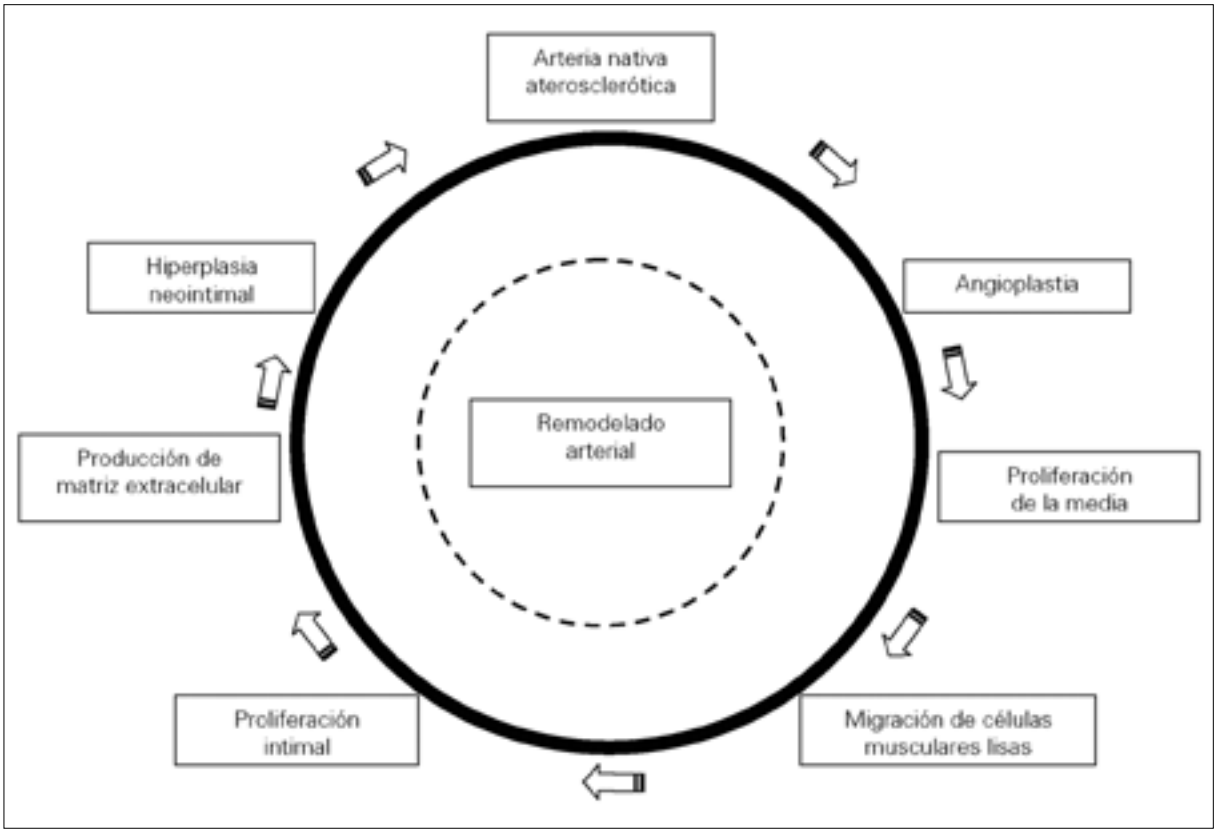

Figura 1. Ciclo de la reestenosis. La reestenosis es un fenómeno de cicatrización precoz (proliferación celular y remodelado) que se inicia durante las primeras 24 horas; tiene su mayor crecimiento entre el primer y tercer mes, alcanzando posteriormente una meseta hasta los 6 primeros meses.

ficar los mecanismos etiopatogénicos responsables del fracaso técnico de esta terapia.

Mecanismos del fallo endovascular

La reestenosis ha permanecido hasta ahora como una de las mayores limitaciones clínicas de los procedimientos técnicos endovasculares [2]. Numerosas investigaciones han propiciado un gran conocimiento de la base estructural y de los eventos celulares y moleculares implicados en su regulación (Fig. 1). Actualmente, se cree que los dos principales componentes que contribuyen al desarrollo de reestenosis son la constricción crónica del vaso (remodelado) y la hiperplasia intimal por la proliferación celular [3-5].

Hiperplasia de la neoíntima

La hiperplasia neointimal es una respuesta proliferativa constituida por células inflamatorias (linfocitos, polimorfonucleares y macrófagos), células musculares lisas, colágeno y proteínas (Fig. 2). Histopatológicamente, estas lesiones son hipercelulares, a diferencia de las estenosis primarias que son hipocelulares y con gran componente de colágeno y matriz intersticial. La lesión que la angioplastia produce en la íntima arterial expone el colágeno subyacente al torrente sanguíneo, desencadenando los fenómenos de adherencia y agregación plaquetaria. Las plaque-

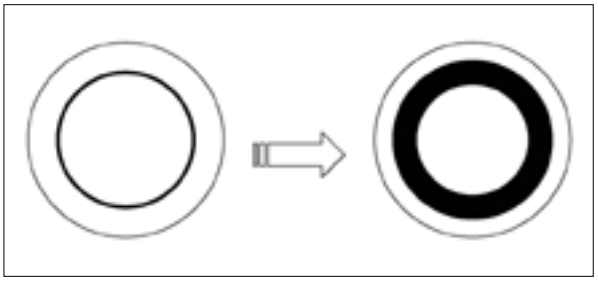

Figura 2. Mecanismo clásico del fracaso endovascular: reestenosis producida por hiperplasia neointimal. La angioplastia de una estenosis arterial aterosclerótica aumenta agudamente el área de la luz fracturando la placa y desgarrando las capas media y adventicia. El daño induce una replicación de células musculares lisas, su migración y la producción de matriz, dando lugar a la neoíntima. El acúmulo de excesiva neoíntima conduce a la invasión de la luz y la reestenosis.

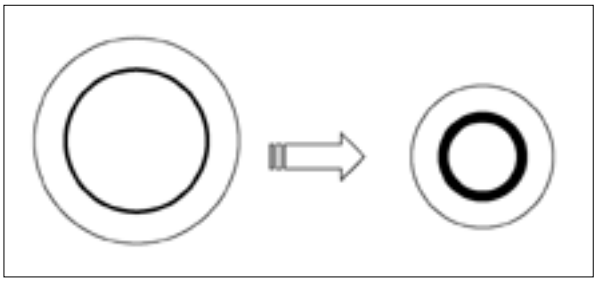

Figura 3. Mecanismo contemporáneo del fracaso endovascular: reestenosis producida por el remodelado interior de la pared. La angioplastia de una estenosis arterial de naturaleza aterosclerótica incrementa agudamente el área de la luz fracturando la placa y desgarrando las capas media y adventicia. El daño induce una replicación de células musculares lisas, su migración y la producción de matriz, dando lugar a la neoíntima. Sin embargo, la reestructuración de nuevas y antiguas células, así como de la matriz extracelular, resulta en la retracción y cambio de la geometría de la pared independientemente de la nueva masa. Si la disminución en el diámetro de la pared es sustancial, la invasión de la luz ocurre independientemente de la formación de neoíntima.

tas liberan entonces factores de crecimiento que estimulan la migración y proliferación de células musculares lisas desde la media hacia la íntima. El endotelio lesionado desencadena también una respuesta de tipo inflamatorio que incluye el atrapamiento de macrófagos en la región angioplastiada. Estos macrófagos son capaces de liberar factores de crecimiento, citocinas y metaloproteinasas que favorecen el proceso de proliferación celular, habiéndose demostrado una correlación significativa entre el grado de inflamación y el desarrollo de hiperplasia, lo que soporta el papel crucial de la activación de células inflamatorias en el proceso de reestenosis. Finalmente, las células musculares lisas se transforman en secretoras de proteoglicanos dando lugar a una síntesis excesiva de matriz extracelular, que tiene como resultado un incremento de la masa neointimal (hiperplasia). Aunque el concepto clásico de reestenosis sugiere la migración y proliferación de células musculares lisas desde la media, recientes experimentos demuestran que los miofibroblastos de la adventicia proliferan durante los primeros días y pueden también migrar hacia la íntima.

Remodelado arterial

El remodelado arterial ha emergido en la última década como un determinante estructural que conduce al estrechamiento de la luz del vaso después de angioplastia (Fig. 3). El remodelado de la pared hace referencia a la redistribución geométrica de células y matriz extracelular, de manera que éstas se reorganizan produciendo una retracción. Este concepto no es nuevo, ya que puede por sí solo justificar el fracaso de las terapias farmacológicas. Diversos estudios utilizando IVUS han confirmado esta observación, estimando que el remodelado alcanza al 60%-80% de la disminución del área de la luz después de angioplastia [6]. Estas investigaciones parecen situar los cambios de la membrana elástica externa en un punto central para explicar la pérdida de la luz experimentada con la reestenosis.

Se han postulado varios mecanismos para explicar la reducción crónica del área transversal arterial (remodelado patológico) tras la angioplastia [7-9]. Entre ellos están:

- Fibrosis de la pared del vaso, en especial de la adventicia como respuesta a una lesión parietal profunda.
- Muerte celular programada (apoptosis).
- Cambios en la composición de la materia extracelular y en su estructura.
- Respuesta a los cambios del tono vasomotor inducidos por el estrés de cizallamiento.

Trabajos previos han demostrado que el espasmo arterial o la estenosis residual en presencia de aterosclerosis puede contribuir o ser un factor de riesgo para la reestenosis en algunos pacientes [10].

Los mecanismos celulares y moleculares del remodelado tienen todavía que ser definidos. Sin embargo, parece ser que la constricción en los sitios tratados es, en muchos sentidos, similar a la cicatrización de heridas en otros tejidos. El daño causado por angioplastia inicia una respuesta de cicatrización que culmina en un recambio celular y de matriz que resulta en un estrechamiento análogo a la contracción de las heridas.

Reestenosis intra-*stent*

Aunque la colocación de *stent* puede prevenir el remodelado arterial y crear una luz tubular homogénea, sin disecciones, *flaps* intimales o estenosis residuales, un número significativo de pacientes presenta una recurrencia de la lesión en el interior del *stent* en los meses posteriores a la implantación. A diferencia de la reestenosis que sigue a la angioplastia (que parece estar determinada principalmente por la magnitud y dirección del remodelado arterial), en la reestenosis intra-*stent* se han postulado dos mecanismos: el más importante es la proliferación neointimal que se produce a través del *stent* desde las capas externas del vaso y, secundariamente, el remodelado negativo de la arteria que produce compresión del *stent* [4].

La hiperplasia neointimal resulta incluso más pronunciada con la implantación de varios *stents*, sobre todo en los lugares en los que éstos se solapan, ya que la estructura metálica no está completamente incrustada en la pared del vaso, circunstancia que incrementa la formación de trombos e impide la reendotelización [11].

La incidencia de este fenómeno oscila entre el 10 y el 32%, según diferentes series publicadas. El IVUS ha permitido identificar tres formas de reestenosis intra-*stent* según la localización: una forma difusa cuando la hiperplasia neointimal abarca toda la longitud del *stent*, una forma circunscrita a los bordes en la unión del *stent* con el endotelio sano y una forma denominada intra-*stent* cuando la reestenosis se produce dentro de éste en la zona de articulación [1]. La forma intra-*stent* y la localizada en los bordes determinan del 60 al 70% de los casos.

Factores predictivos de fracaso

De acuerdo con los numerosos estudios publicados en la bibliografía, diversos factores parecen influir en la aparición de reestenosis y, por consiguiente, de la permeabilidad a largo plazo de la angioplastia/*stent* [1,2]. Un éxito inicial sin estenosis residual es un importante indicador predictivo de acierto (*odds ratio* 3,6), más incluso que los propios factores de riesgo ateroscleróticos. Asimismo, la longitud de la lesión (corta o larga) y su naturaleza (estenosis u oclusión) parecen influir decisivamente en las tasas de permeabilidad. En este sentido, las lesiones concéntricas responden mejor a la angioplastia que las excéntricas y una gran calcificación de la pared parece ejercer un efecto negativo sobre el resultado. Otras variables señaladas han sido el estadio clínico del paciente (peor en isquemia crítica), el sexo (mayor recurrencia en mujeres), la edad avanzada (peor en ancianos), la presencia de diabetes, niveles elevados de proteína-C (odds ratio: 4,2) o lipoproteína (a), el grado de resistencia periférica *(run-off)* y la existencia o no de reintervenciones previas. La implicación de terapias antitrombóticas (antiagregación plaquetaria o anticoagulación) está aún por definir. En general, podríamos decir que la eficacia depende en gran medida de la selección morfológica de la lesión y, en menor grado, de las características clínicas del paciente.

Conclusiones

A pesar del carácter evolutivo de la enfermedad arteriosclerótica y el hecho de que los procedimientos técnicos endovasculares no sean duraderos, son escasas las publicaciones relativas a reestenosis y fracaso. Frente a la concepción clásica de que la recurrencia estenótica era debida principalmente a un fenómeno de hiperplasia intimal, actualmente se acepta que los dos mecanismos que contribuyen a la reestenosis son el remodelado arterial en el sitio de la lesión, que puede suponer hasta un 80% de la pérdida tardía de la luz, y la hiperplasia por medio de la proliferación celular. Aunque el empleo de *stent* puede reducir el efecto constrictivo del remodelado, su presencia dentro del vaso representa un estímulo proliferativo neointimal mayor que el de la angioplastia. La aplicación de braquiterapia y el desarrollo de *stents* temporales biodegradables con potencialidad de terapia génica o liberación de nuevos fármacos puede ser una alternativa futura para el control e inhibición de estas lesiones estenosantes.

Bibliografía

1. González-Fajardo JA, Martín-Pedrosa M, Ibáñez-Maraña MA, Gutiérrez-Alonso VM, Carrera-Díaz S, Vaquero-Puerta C. Epidemiología de la reestenosis. Angiología 2003; 55: S190-8.
2. Reparaz LM, Cervera-Bravo T, Ligero-Ramos JM, Portero JL, García-Pajares R. Reestenosis: factores que modifican los resultados tardíos. Angiología 2003; 55: 208-24.
3. Schwartz SM, DeBlois D, O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. Circ Res 1995; 77: 445-65.
4. Cwikiel W. Restenosis after balloon angioplasty and/or stent insertion-origin and prevention. A review of the literature. Act Radiol 2002; 43: 442-54.
5. Heckenkamp J, Gawenda M, Brunkwall J. Vascular restenosis. Basic science and clinical implications. J Cardiovasc Surg 2002; 43: 349-57.
6. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, et al. Arterial remodelling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996; 94: 35-43.
7. Libby P, Schawartz D, Brogi E, Tanaka H, Clinton SK. A cascade model for restenosis: a special case of atherosclerosis progression. Circulation 1992; 86: 47-52.
8. Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular remodelling, and the restenosis problem. Circulation 1994; 89: 2888-91.
9. Isner JM. Vascular remodelling: honey, I think I shrunk the artery. Circulation 1994; 89: 2937-41.
10. Currier JW, Faxon DP. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: have we been aiming at the wrong target? J Am Coll Cardiol 1995; 25: 516-20.
11. Wolfram RW, Pokrajac B, Ahmandi R, Fellner C, Gyongyosi M, Haumer M, et al. Endovascular brachytherapy for prophylaxis against restenosis after long-segment femoropopliteal placement of stents: initial results. Radiology 2001; 220: 724-9.

FACTORS THAT INFLUENCE THE FAILURE OF ENDOVASCULAR TECHNIQUES

Summary. Aim. *In this study we analyse the natural history of the endovascular treatment of atherosclerotic stenoocclusive lesions in an attempt to identify the etiopathogenic mechanisms responsible for the technical failure of this therapy.* Development. *In contrast to the classical conception that the recurrence of stenosis was mainly due to an intimal hyperplasia phenomenon, today it is accepted that the two mechanisms that contribute to restenosis are arterial remodelling at the site of the lesion, which can lead to up to 80% of the later loss of lumen, and hyperplasia by means of cell proliferation. Although the use of a stent can reduce the constrictive effect of the remodelling, its presence inside the vessel acts as a stimulant for neointimal proliferation. Application of brachytherapy and the development of biodegradable temporary stents with the possibility of gene therapy or the release of new drugs can be an alternative in the future for controlling and inhibiting these stenosing lesions.* Conclusions. *Restenosis is a frequent cause of failure in endovascular procedures. [ANGIOLOGÍA 2007; 59 (Supl 2): S115-9]*

Key words. *Angioplasty. Endovascular. Hypoplasia. Remodelling. Restenosis. Stent.*