

Reestenosis: factores que modifican los resultados tardíos

L.M. Reparaz, T. Cervera-Bravo, J.M. Ligero-Ramos,
J.L. Portero, R. García-Pajares

RESTENOSIS: FACTORS THAT MODIFY LATE RESULTS

Summary. Introduction. Endovascular techniques are new, less invasive alternatives for the treatment of arterial lesions in the femoral-popliteal sector. Aims. The aim of this study is to determine the physiopathological mechanisms involved in restenosis and to propose strategies intended to reduce its incidence. Development. We conducted a survey of the factors related to the patient, such as demographic and clinical factors, those associated with the arterial lesion to be treated, and others resulting from technical issues and from the stent itself. An analysis was also conducted of the drugs used to prevent restenosis and the results obtained. The new strategies in the prevention of restenosis we reviewed included endovascular brachytherapy, gene therapies and the use of drug-coated or drug-eluting stents. Conclusions. Restenosis is a frequent cause of failure of endovascular procedures in the medium term. The best results are obtained in short, isolated injuries. Risk factors for arteriosclerosis must be subject to strict control in all patients. The findings of the different works carried out up to now do not allow us to recommend any adjuvant therapy to reduce the rate of restenosis. [ANGIOLOGÍA 2003; 55:S208-24]

Key words. Arteriosclerosis. Brachytherapy. Drug-eluting stents. Gene therapies. Restenosis.

Introducción

Desde la introducción de la angioplastia coronaria (APC) en 1977 [1], este tratamiento se ha establecido como una alternativa válida a la cirugía para el tratamiento de la estenosis coronaria y ha abierto camino para su implantación en otros territorios, uno de los cuales es el sector femoropoplíteo (SFP). La mayoría de las investigaciones sobre la morfología del vaso al que se realiza una

angioplastia y la histopatología de la reestenosis han aparecido en la literatura de las arterias coronarias, y han permitido proponer estrategias para disminuir su incidencia en este territorio arterial que, en algunos casos, se pueden extraer a las arterias de otros territorios. Los mecanismos de angioplastia sobre el vaso (rotura de la placa, estiramiento y agrietamiento) son similares en cualquier arteria. En las arterias coronarias, el 60% de las reestenosis se deben a la prolifera-

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

Correspondencia:
Dr. L. Reparaz. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo, 46. E-28007 Madrid. E-mail: reparaz@santandersupernet.com
© 2003, ANGIOLOGÍA

ción íntimal, y el 40% responden a una histología de placa de ateroma típica [2].

Las técnicas endovasculares, como la angioplastia con balón, la colocación de *stents* y las endoprótesis, representan nuevas alternativas menos invasivas para el tratamiento de las lesiones arteriales del SFP y distal. Todos estos procedimientos llevan asociados inherentemente lesiones de tipo mecánico en la pared arterial, con un engrosamiento secundario de la íntima y un estrechamiento de la luz del vaso por remodelación negativa, lo que conlleva una disminución de la permeabilidad a largo plazo de dicho vaso. Aunque la respuesta inflamatoria local y la formación de trombos preceden a la formación de neoíntima, recientes estudios experimentales y clínicos sugieren que el crecimiento de la íntima también se relaciona con la deformación directa de la pared vascular.

La presente revisión tiene como objetivo conocer los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la reestenosis y las estrategias que se proponen para disminuir su incidencia en el SFP.

Fisiopatología de la reestenosis

Antes de explicar los mecanismos fisiopatológicos conocidos de la reestenosis, conviene recordar algunas consideraciones básicas de la pared arterial enferma, como son los elementos celulares que intervienen y los factores de crecimiento.

Consideraciones básicas de la pared arterial enferma

La teoría de la arteriosclerosis postulada por Ross y Glomset en 1973 [3] nos sirve

para explicar una serie compleja de mecanismos cuyo resultado final es la formación de la placa de ateroma. La lesión de las células endoteliales arteriales provoca su disfunción, que atrae plaquetas, monocitos y células musculares lisas vasculares, que se acumulan y proliferan en la pared arterial. Estos componentes celulares producen una cantidad excesiva de matriz de tejido conjuntivo. El resultado final es la formación de una placa fibrosa, que será responsable de la aparición de los síntomas cuando se complica con la aparición de ruptura, hemorragia, embolización o trombosis.

Clasificación de las lesiones ateroescleróticas

La American Heart Association ha propuesto una nueva clasificación de las lesiones arterioscleróticas humanas basada en su composición histológica y su estructura [4,5]. Los tipos IV, V y VI corresponden a las lesiones arterioscleróticas responsables de la estenosis u oclusión de la luz arterial.

Las lesiones de tipo IV, también llamadas ateromas, se caracterizan por una colección bien definida de lípidos extracelulares dentro de la íntima, conocida como núcleo lipídico. La zona situada entre este core y la superficie endotelial contiene macrófagos, células espumosas y células musculares lisas vasculares, entre linfocitos T dispersos y células mastoides. Las lesiones tipo IV son fundamentalmente excéntricas, causan un engrosamiento de la pared vascular, pero no suelen estenosar la luz y, por tanto, no suelen dar síntomas.

Las lesiones de tipo V se caracterizan

por la formación de un nuevo e importante tejido conjuntivo fibroso, que forma capas. Las lesiones se subdividen en tres según la composición de las capas fibrosas, incluyendo la calcificación de la misma. Éstas se presentan en la cuarta década de la vida. Causan un significativo estrechamiento de la luz arterial y dan lugar a la aparición de síntomas.

Las de tipo VI se conocen como lesiones complicadas y son responsables de la morbimortalidad de la ateroesclerosis. Se presentan cuando una lesión de los tipos anteriores –IV y V– sufre una disrupción de la superficie intimal, como una ulceración de una placa o una hemorragia intraplaca. Las lesiones tipo VI pueden ser el origen de émbolos o de trombosis de la luz.

Vamos a describir los dos mecanismos de reestenosis que aparecen en el sector coronario, para compararlos con los del SFP:

1. *La proliferación celular.* Es histológicamente similar en ambos territorios, con independencia de la aparición de la reestenosis (precoz o tardía), del tipo de tratamiento médico posterior –nitratos, antiagregantes (AA) plaquetarios, betabloqueadores, etc.–, de la arteria angioplastiada, etc., si se demostró que la proliferación celular era mayor en arterias previamente angioplastiadas.

La teoría más aceptada para el desarrollo de la hiperplasia intimal (HPI) es que se produce como respuesta del endotelio dañado a la afectación de la media y a la influencia de la adventicia por remodelación negativa [6,7]. Se admite que en la media son las células musculares lisas las que participan en esa respuesta, mientras que en el endotelio

son las plaquetas. Cuando se rompe la placa, se produce un depósito de plaquetas que libera tromboxano A2; éste provoca más acúmulo de plaquetas y liberación de factores de crecimiento. Todo este proceso da lugar a la migración, proliferación y alteración de las células musculares lisas de la pared, con acúmulo de tejido fibrocelular.

2. *Placas arterioscleróticas sin HPI.* El 40% de las reestenosis postangioplastia en las coronarias se deben a placas arterioscleróticas sin proliferación intimal de tipo fibrocelular, sin evidencia de lesión previa por la angioplastia, ni del desarrollo de nuevas placas. Dos teorías pueden explicar estas lesiones:
- El estiramiento de una pared enferma (con una lesión concéntrica), o de una pared sana (con lesión excentrica), provocará un retroceso elástico y la posterior reestenosis.
 - La progresión de la enfermedad arteriosclerótica o ‘arteriosclerosis acelerada’ da lugar a la reestenosis.

La reestenosis en la APC no es igual a la que se produce en las arterias del SFP. Johnson et al, en 1990 [8], describen las reestenosis postintervencionistas en arterias extirpadas. Los mecanismos de reestenosis en el SFP pueden atribuirse a:

- Placa arteriosclerótica en un 25%.
- HPI en el 75%.

Las placas arterioscleróticas son idénticas a las que producen una estenosis primaria. En un 10% se encuentra trombo en su interior.

La HPI se caracteriza por la proliferación de células musculares lisas dentro de

una matriz de tejido conjuntivo con escasas fibras colágenas y mucopolisacáridos. A menudo, este nuevo tejido se acumula en capas sobre una placa previa. En un 25% de estas reestenosis se aprecia un trombo. Esta reestenosis se presenta tanto precoz como tardíamente (intervalo entre 2-60 meses) [9,10].

Se ha demostrado que la implantación de *stents* reduce la frecuencia de reestenosis coronaria [11,12]. Como los *stents* corren los efectos de alteración morfológica o geométrica de la pared, incluida la remodelación, el desarrollo de reestenosis tras la implantación de los mismos se ha atribuido, principalmente, a la proliferación de células musculares lisas; es decir, a la HPI. Los primeros trabajos [13] sobre la histopatología en la reestenosis *intraprostética* en pacientes con enfermedad arterial de los miembros inferiores (MMII), a los que se retiró un segmento arterial para su estudio tras amputación, han demostrado que tiene focos de hipercelularidad, consistente principalmente en células musculares lisas. Estos hallazgos llevan aparejada la posibilidad de intervenir en los mecanismos responsables de la reestenosis, como se señalará más adelante. El papel del trombo en la reestenosis, incluida la reestenosis en los *stents*, permanece sin aclarar. Se ha sugerido [14] que el trombo mural puede ser la infraestructura básica sobre la que proliferan las células musculares lisas.

La HPI es importante en la formación de la reestenosis de los *stents* implantados en el SFP, pero los mecanismos de producción se desconocen todavía. Estudios previos en animales [15] con modelos experi-

mentales de lesión arterial han demostrado que la HPI consta de tres fases:

1. Replicación celular.
2. Migración celular.
3. Acúmulo de matriz extracelular en la pared arterial.

La distinta participación de estos tres mecanismos en la clínica de la reestenosis no se ha determinado con exactitud. Existen discrepancias entre los hallazgos en la reestenosis de las arterias coronarias y las del SFP, y dentro de los mismos sectores, existen diferencias si el segmento arterial estudiado corresponde a la capa interna de la íntima, donde predomina la replicación celular, o en la capa externa, donde predomina el acúmulo de matriz extracelular. Algunas hipótesis [16] establecen que los tres mecanismos anteriormente citados son responsables patogénicos de la formación de reestenosis y se debería actuar sobre los tres para disminuir la reestenosis.

Pocos de los factores que modifican la incidencia de reestenosis están plenamente definidos en la literatura; más bien, por el contrario, hay una gran controversia y resultados dispares en los estudios clínicos, que escasean y cuentan con pocos pacientes. Los resultados se comentarán y se compararán, en ocasiones, con los obtenidos en los estudios sobre el tratamiento endovascular de las estenosis coronarias, mucho más numerosos. Las estrategias para la prevención de la estenosis incluyen el uso de AA y anticoagulantes, tratamientos agresivos con hipolipemiantes, radiación intravascular y otros que no están exentos de riesgo, por lo que es importante identificar a los pacientes con mayor predisposición a desarrollar rees-

tenosis. Se analizará también la situación de dichas estrategias en la práctica actual.

Factores que modifican la reestenosis

Factores relacionados con la inflamación y la hemostasia

En la APC se ha dado importancia a la función plaquetaria anormal como uno de los factores predictivos de reestenosis [17,18].

En la angioplastia periférica los estudios demuestran que una fibrinólisis inadecuada puede ser marcador o causa de reestenosis. Se ha observado que los pacientes con reestenosis tienen mayor actividad PAI-1 que los que mantienen permeabilidad tardía. La agresión mecánica sobre la capa media produce una inflamación que es parte del proceso de formación de la HPI. En la investigación clínica se ha demostrado que la elevación basal y a las 48 h de algunos reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), se asocian a un mayor riesgo de reestenosis; es decir, son predictores independientes del resultado de la angioplastia [19]. Otros marcadores, como el fibrinógeno, no se asociaron con reestenosis en algunos estudios [20], mientras que en otras investigaciones clínicas su elevación sí se asoció con el riesgo de desarrollar reestenosis [21,22].

En un estudio prospectivo sobre el papel de la hemostasia y el riesgo de reestenosis tras angioplastia en arterias periféricas, se presenta una incidencia de reestenosis del 42,3%. Se observan elevaciones significativas de complejos trombina-antitrombina III, fragmentos protrombínicos

1+2, y dímero D, al cabo de 1 hora y a las 24 y 48 horas postangioplastia. El fibrinógeno y el factor de Von Willebrand eran significativamente superiores a las 48 horas tras el procedimiento. Los pacientes con reestenosis tenían elevación del fibrinógeno y la PCR basal y del fibrinógeno y los fragmentos protrombínicos 1+2 a los tres y a los seis meses. En el análisis de riesgo se encuentran como predictivos de estenosis el fibrinógeno, la PCR y la gravedad de la enfermedad arterial. Los resultados del estudio indican que la elevación de los factores procoagulantes y la generación persistente de trombina del sistema de hemostasia pueden promover la reestenosis, particularmente en pacientes con arteriosclerosis avanzada [23].

Asociación de stents

La utilización liberal de *stents* ha hecho disminuir significativamente las trombosis agudas y ha mejorado la evolución clínica de los pacientes coronarios [24].

También se ha liberalizado la utilización de *stents* en el sector carotídeo, renal e ilíaco, pero no se ha acabado con el problema de la HPI, que es tanto mayor cuanto más penetrante sea el *stent* en la media arterial [25]. En el SFP, algunos autores, como Conroy, defienden la utilización de *stents*, aunque refieren mejores resultados cuanto más cortos [26]. Otros, por el contrario, no apoyan el uso rutinario del *stent* en base a sus resultados [27]. Según una revisión de todos los datos publicados hasta la actualidad, no se pueden inferir las ventajas o inconvenientes de asociar *stent* en este territorio [28].

Cuando se utilizan *stents*, la remodelación de los mismos contribuye a la rees-

tenosis en un 25%, y es mayor en la unión *intrastent* cuando se utilizan solapados para cubrir una estenosis larga, por lo que se prefiere emplear *stents* más largos. En el canal de los aductores, la remodelación es máxima y adopta una forma elíptica por compresión extrínseca [29].

Se ha trabajado para disminuir la formación de HPI con el recubrimiento de los *stents* con PTFE o Dacron, con resultados poco alentadores [30]. Últimamente, los esfuerzos se centran en la radioterapia *intrastent* o en los *stents* de liberación retardada, de los que se hablará en otro apartado.

Factores técnicos, anatómicos y hemodinámicos

Aunque el éxito inmediato tiene relación con que la lesión tratada sea una estenosis o se recanalice una oclusión, este factor no influye en la incidencia de reestenosis.

Sin embargo, casi todas las series publicadas encuentran una clara relación entre el éxito angiográfico y hemodinámico y la permeabilidad a largo plazo, y éste quizás es el primer y más importante factor pronóstico de los resultados tardíos [20, 22].

Según Copeck et al, los factores técnicos relacionados con el fracaso son la longitud de la lesión, la placa con moderada excentricidad (frente a las muy o poco excéntricas) y el aspecto 'pobre' de la zona dilatada. Según ellos, las lesiones muy excéntricas evolucionan de forma muy similar a las no excéntricas, aunque no explican estos resultados, salvo por factores de confusión subyacentes [31]. La estenosis residual menor del 20% se relaciona con menor incidencia de reestenosis, pero también la longitud de la reestenosis resi-

dual es un potente parámetro predictivo de los resultados tardíos [32]. Se ha intentado ofrecer la angioplastia subintimal como alternativa válida en las lesiones largas, aunque sin éxito [33].

Factores demográficos

Se han estudiado la raza, la edad y el sexo en función de la tendencia a la reestenosis.

Respecto a la primera variable, no se han hallado diferencias. Sobre las otras dos, hay datos contradictorios en la bibliografía.

En la mayor parte de los artículos publicados sobre ACTP (angioplastia coronaria transluminal percutánea), la edad avanzada es un factor de riesgo de reestenosis [34]. Muchos de los trabajos publicados sobre resultados de cirugía endovascular en otros sectores no estudian o no encuentran variaciones con la edad [31]; pero, cuando lo hacen, encuentran una relación inversa a favor de los pacientes de edad avanzada.

Marzelle et al publican resultados peores en pacientes menores de 80 años en distintos procedimientos, en los que no se asociaba *stent*, con respecto a los mayores de 80 [35].

En el territorio ilíaco también se ha visto una influencia positiva de la edad –peores resultados tardíos en pacientes menores de 60 años respecto a los mayores de 60– [36]. Se podría justificar la incidencia de reestenosis y la edad avanzada porque esta última se relaciona con la enfermedad más evolucionada y, por tanto, con peores resultados tardíos. Por otro lado, se conoce la mala evolución en la cirugía de revascularización de los pacientes jóvenes, que presentan una exagerada HPI anastomótica. Es posible que en los tratamientos

endovasculares se manifieste también esta exagerada respuesta inflamatoria, lo que justificaría los resultados contrarios. En cualquier caso, esta discrepancia podría solventarse al reconocer el subgrupo de pacientes jóvenes con mayor respuesta inflamatoria.

En cuanto a la influencia del sexo, durante la pasada década se han estudiado los efectos del estradiol y se han publicado varios trabajos que han demostrado un efecto inhibidor de la arteriosclerosis experimental en modelos animales; ello ha animado a experimentar el efecto de los estrógenos sobre la hiperplasia miointimal, y se ha demostrado también un efecto beneficioso [37].

En el seguimiento de los pacientes con APC no se han demostrado en muchos casos diferencias evolutivas con relación al género, pero sí los efectos beneficiosos del tratamiento con estrógenos en las mujeres que se someten a APC [38,39]. Esto se podría explicar porque las pacientes que se someten a APC son de edad avanzada, ya no están protegidas por el efecto estrogénico y, por tanto, en principio no deberían presentar diferente evolución por esta variable con respecto a los varones. Sin embargo, hay otras variables que podrían justificar los peores resultados que se han observado en algunas series en las angioplastias en mujeres. En general, se trata de pacientes de edad avanzada y superior a la edad media de los varones, con mayor incidencia de hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia. Las arterias en las mujeres, además, son más pequeñas, alguna en proporción mayor a lo que correspondería por su tamaño corporal [39].

Resulta difícil de explicar, sin embargo, la mayor incidencia de reestenosis en los varones tras la APC con o sin infarto previo encontrada en otras publicaciones, teniendo en cuenta las consideraciones anteriores [34,40,41].

En el SFP tampoco los resultados son concluyentes respecto al sexo. Algunos investigadores encuentran una clara relación entre la reestenosis y el sexo femenino [21,42]; otros no encuentran relación en su serie, aunque sí cierta tendencia en el mismo sentido, que podría confirmarse en caso de tener mayor número de pacientes [31], y otros observan una relación significativa entre la reestenosis y el sexo masculino en distintos procedimientos en los que no se asociaba *stent* [35].

Factores clínicos y metabólicos

En la mayoría de los estudios, la diabetes ha sido uno de los pocos factores asociados a la reestenosis [17,43]. Esta mayor tasa de reestenosis se ha debido a HPI, tras angioplastias con o sin asociación de *stents* [44]. Se ha demostrado una mayor tendencia a la formación de neoíntima en un modelo animal con diabetes tipo 2, es decir, con resistencia a la insulina [45]. En cultivos de células musculares lisas vasculares humanas provenientes de pacientes con diabetes tipo 2, se ha demostrado *in vitro* una proliferación, migración y adhesión exagerada, lo que se correlaciona con la observación clínica de la mayor incidencia de reestenosis en los pacientes diabéticos [46].

Como en el análisis de otros factores, también hay investigaciones clínicas con resultados opuestos respecto a la influencia de la diabetes. En un estudio realizado

en clínica, que asocia *stent* a la angioplastia, se encuentran mejores tasas de permeabilidad a los 6 meses y 1, 2, 3 y 4 años en las extremidades de pacientes diabéticos, en claro contraste con los hallazgos mencionados, tanto coronaria como periféricamente [26].

Cuando se estudian diferentes subgrupos de diabéticos, se observa que la microalbuminuria, que sería expresión de una disfunción vascular generalizada, puede ser un factor de riesgo independiente de la reestenosis en los pacientes con diabetes, y no influyen ni la insulina ni el sexo [47].

La enfermedad avanzada se demuestra persistentemente como un factor pronóstico importante en todos los territorios arteriales sometidos a técnicas endovasculares. En el mismo sentido apunta la asociación de pulsos distales tras angioplastia del SFP con menor incidencia de reestenosis, ya que se trataría de pacientes con enfermedad localizada [21,31,40].

Otro factor metabólico analizado ha sido la lipoproteína (a) –Lp(a)–. Se ha encontrado una relación entre su concentración y la probabilidad de reestenosis. Esta influencia se describió en el sector coronario y luego se confirmó en el SFP. Algunos autores especulan sobre si sería responsable de la posible mayor incidencia de reestenosis en las mujeres. La Lp(a) agrava la recurrencia en los casos de multiestenosis (enfermedad avanzada) y en lesiones mayores de longitud mayor de 5 cm, que es un factor de riesgo morfológico del que se hablará más adelante [42].

Un estudio ha establecido que la Lp(a) es generalmente menor en los pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad arterial oclusiva periférica que en los pacien-

tes no diabéticos. El aumento del riesgo de reestenosis asociado a la elevación de la Lp(a) se establece en valores más bajos en los enfermos diabéticos, y puede causar más daño en estos pacientes [48]. Otros factores clínicos relacionados con los resultados tardíos son el tabaquismo y la hipertensión, mientras que sólo un estudio ha analizado la homocisteína, sin encontrar asociación [21,40,41].

En la literatura revisada, no se define la influencia de la diálisis en la reestenosis del SFP, como tampoco se ha definido bien la implicación de patógenos virales o bacterianos [49].

Lafarmacoterapia en la modificación de los resultados tardíos

Los fármacos estudiados para la prevención de la reestenosis incluyen AA, antiocoagulantes, trombolíticos, corticosteroides o hipolipemiantes [50]. La heparina no fraccionada y la cortisona han mostrado escasa eficacia en los estudios clínicos. Más clara parece la reducción de la tasa de reestenosis con los antagonistas del calcio [51]. Se evalúan nuevos fármacos (rapamicina, taxol, dactinomicina, tacrolimus, estradiol, dexametasona) con actividad antiproliferativa y antinflamatoria. También se presta atención a factores relacionados con la dieta [52]. Otros factores, como la aplicación de oxígeno suplementario, estudiados en animales de experimentación, no se han trasladado a la práctica clínica [53].

Ya se ha comentado el papel de las plaquetas en la reestenosis, tanto en la formación de la capa de trombo en la misma, como en la estimulación de la proliferación miointimal por la liberación de fac-

tor de crecimiento plaquetario. Por ello, se han concentrado gran cantidad de los esfuerzos terapéuticos en los AA plaquetarios que se usan rutinariamente en la práctica clínica, con medicamentos y dosis muy variables. Watson y Bergqvist, en 2000, revisaron los estudios publicados sobre el uso de AA tras la angioplastia transluminal percutánea (ATP) arterial periférica, que incluyen la comparación entre aspirina/dipiridamol en diferentes dosis frente a placebo, aspirina frente a aspirina/dipiridamol, diferentes dosis de aspirina, aspirina/dipiridamol frente a anticoagulante, ticlopidina frente a anticoagulante, iloprost frente a aspirina, aspirina/anticoagulante frente a aspirina sola, etc. Concluyeron que los resultados en cuanto a la disminución de la reestenosis u oclusión son equívocos y que tampoco encuentran evidencias para la utilización de otros agentes, como los anticoagulantes. No se analiza ningún estudio de AA frente a placebo [54].

Las últimas tendencias en el tratamiento con AA y ACTP con *stent* son la combinación de aspirina y clopidogrel [55].

Se ha defendido la posibilidad de que haya un subgrupo de pacientes que se beneficien más del tratamiento con AA que se pueda identificar con el estudio de la función plaquetaria [56]. Actualmente no hay trabajos en publicados sobre el uso de otro grupo de AA, como los inhibidores de la GPIIb/IIIa en la ATP femoropoplíteas. Hay algunos estudios sugestivos de la eficacia del ABCIXIMAB, un anticuerpo que bloquea el receptor de GPIIb/IIIa, en la prevención de la reestenosis en la APC y carotídea [57]. Los pacientes con disecciones extensas tras la ATP fe-

moropoplíteas podrían beneficiarse de la administración de HBPM (heparina de bajo peso molecular), como indican los resultados preliminares del estudio de Schweizer [58].

Otras estrategias en estudio

Podemos resumir, por orden de importancia y aparente eficacia, las distintas estrategias en estudio que se emplean en la prevención de la reestenosis postangioplastia primaria o tras estenosis de derivación del SFP:

Braquiterapia endovascular

Se trata del empleo *in situ* de radioterapia con elementos de actividad β (como el fósforo 32 o el samario 153) o γ (como el iridio 192). Su efecto es la inhibición de las células inflamatorias, de la proliferación de células musculares lisas y de la formación de matriz de tejido conjuntivo que originan la hiperplasia neointimal, además de llegar hasta la adventicia para evitar la contracción o remodelación negativa del diámetro del vaso.

El elemento más empleado y, por tanto, con mayor número de estudios finalizados, es el iridio 192. Este elemento tiene una vida media de 74,02 días y presenta emisión γ con una inercia media de 0,38 MeV, poco energética y con pocos problemas para la radioprotección, y emisión β de 0,672, 0,576 y 0,24 MeV, que se suele anular con aleaciones y protecciones en la forma de aplicación. Con él se consigue una dosis de radiación absorbida de 12-14 Gy en espesores de 2-5 mm. Dicho elemento se lleva hasta la zona de estenosis mediante catéteres especiales y guías que pueden aplicar la actividad de dicho

elemento de forma precisa en la zona y longitud que se quiera. Estos catéteres pueden colocarse de forma centrada o no centrada en la luz del vaso. De la primera manera, se consigue una mayor homogeneidad del efecto en todo su entorno y en la penetración en el espesor de la pared arterial, pero como inconvenientes tiene que requiere un introductor mayor (de 8F frente a los 6F de los no centrados) y que el balón que consigue el centrado interrumpe el flujo, con la consiguiente posibilidad de trombosis. Esto se evita con la heparinización sistémica, la aplicación durante unos 3 min con fases de deshinchado de balón de 120 s [60] o con balones espiroideos ensayados ya en las coronarias [61]. Con las aplicaciones no centradas existe una gran variabilidad en la incidencia de reestenosis en función de la dosis recibida a consecuencia de la distancia del catéter emisor (estudio clínico aleatorizado controlado Viena-2): así, se encontraba un porcentaje de puntos de reestenosis del 7,9% cuando la distancia era menor de 3 mm, y del 22% cuando era mayor de 5 mm (donde se recibía una dosis menor de 5 Gy) [62].

Este tratamiento ha sido objeto de una revisión por un grupo Cochrane [63], y se ha demostrado su efectividad a corto plazo (6 meses) en mejorar la permeabilidad de las arterias femoropoplíteas angioplastiadas, particularmente en no diabéticos con occlusiones largas (más de 10 cm). Otros estudios menos rigurosos también han señalado su efecto beneficioso mediante el aumento de hasta un 23% del área del vaso, aunque sin reducir el crecimiento de la placa [64], y una menor tasa de reestenosis en el grupo radiado

tanto en el estudio PARIS (Peripheral Arteries Radiation Investigational Study) [65], como en los estudios Viena (1, 2 y 3) [62,66]; también de observó este efecto en la publicación de Krueger et al [60], con seguimientos que están entre 6 y 12 meses, si bien no hay correlación con una mejoría clínica. Quizá el estudio con un seguimiento más largo es el de Liermann et al [67], con una permeabilidad del 84% a los 7 años y medio.

Sin embargo, no dejan de existir voces que, aunque con esperanza en los resultados futuros, no dejan de ver las limitaciones e inconvenientes de esta técnica [68]:

- Requiere la contribución de radioterapeutas y expertos en dosimetría, y debe aplicarse en condiciones y recintos adecuados (problemas logísticos).
- Existe un riesgo potencial de irradiación del médico y el paciente.
- El sistema óptimo de liberación, el tipo de radiación, la dosis, la forma de tratar placas o lesiones heterogéneas o la elección de la parte de la pared del vaso que ha de radiarse, están todavía por definir con claridad.
- No se conocen las consecuencias a largo plazo de la irradiación, con la posibilidad de provocar vasculitis oclusiva, la formación de aneurismas u otro efecto indeseable.
- Se ha demostrado una proliferación intimal incrementada en los límites del segmento tratado, conocida como efecto 'envoltura de caramelo' (*candy-wrapper effect* o *edge effect*). Algunos autores minimizan este efecto al aumentar la zona tratada y sobrepasar hasta en 1 cm los límites de la lesión [60].

- En los segmentos con *stent* que se rodian, puede haber una predisposición a la trombosis, al anularse el recubrimiento por la íntima de los elementos metálicos y las zonas de tejido no ‘curadas’.

Otras formas menos habituales de aplicación de la fuente radiactiva [69] son el inflado del balón de angioplastia con líquido o gas radiactivo, así como la impregnación del elemento radiactivo en el *stent* que se implanta [70], estudio en el que se aplica radiación β con Re¹⁸⁸. También hay autores que propugnan la aplicación externa con una fuente de alta precisión [71], y no se encuentran ventajas en el sector cardíaco.

Tratamientos genéticos

La terapia génica, definida como la actuación intencionada sobre la expresión de un producto génico, ha surgido como una potente estrategia en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares desde el primer estudio humano iniciado en 1994 [72-74], y ha mejorado los síntomas clínicos de la enfermedad arterial periférica. Se encaminana favorecer la angiogénesis o a inhibir la HPI. Dentro de la primera línea de actuación está la transferencia genética del factor de crecimiento endotelial vascular [75] y del factor de crecimiento del hepatocito [76], que es un factor pleiotrópico derivado mesenquimal que, además de regular el crecimiento, la motilidad y la morfogénesis de varios tipos de células, es un factor de crecimiento potente para las células endoteliales. En la segunda línea está la liberación mediada por adenovirus del factor de transcripción Gax [77]. La influencia del

gen *Gax* ha sido sugerida por estudios en modelos de ratas y conejos; en uno de ellos, su sobreexpresión inhibe la hiperplasia neointimal tras lesión arterial, al inhibir la proliferación de las células intimales. Induce primero la detención del ciclo celular y una posterior apoptosis de las células musculares lisas vasculares. Otra estrategia es atacar el proceso de transcripción mediante la alteración de oligodesoxinucleótidos o el uso de injertos venosos genéticamente modificados con trampas o señuelos contra el E2F, un factor de transcripción esencial en el ciclo celular [74].

Se requieren más estudios para definir cuáles son los mejores vectores para la liberación de los genes y los mejores catéteres de liberación, para mejorar la expresión transgénica y para encontrar el gen más adecuado para el tratamiento. También quedan por superar posibles problemas ligados, sobre todo, con los factores de crecimiento, como son la aparición de neoformaciones vasculares (hemangiomas), o incluso el crecimiento de tumores ocultos.

Stents tratados con fármacos o de liberación retardada (drug eluting stent)

Se han barajado distintas sustancias que evitarían o, cuanto menos, retrasarían el proceso de hiperplasia neointimal [78]:

- Sustancias radiactivas, como hemos referido antes.
- Colágeno impregnado en heparina (se ha demostrado que no previene la restenosis en un modelo porcino) [79].
- Sirulimus o paclitaxel: el primero, también conocido como rapamicina, inhi-

be la proliferación de linfocitos y células musculares lisas. En el estudio aleatorizado doble ciego RAVEL, de Morice et al [80], se compara el *stent* tratado con sirulimus con el *stent* estándar no recubierto en el tratamiento de pacientes con angina de pecho. El resultado a los 6 meses es favorable al grupo con *stent* tratado con rapamicina en cuanto a reestenosis, y también a los 12 meses en cuanto a eventos clínicos cardíacos. En los estudios en curso y con datos todavía no publicados (ELUTES, ASPECT, TAXUS I, SIRIUS y SIROCO), se encuentran tasas de reestenosis coronaria entre el 0 y 9% a los 6 y 12 meses.

Sin embargo, los estudios experimentales en animales no demuestran esa eficacia a largo plazo; al contrario, exhiben una alta tasa de fracaso. Esto ha hecho pensar que no se trata de unos modelos adecuados que se puedan trasladar a la clínica humana [81]. En cambio, estudios como el de Virmani et al [82] parecen demostrar que las diferencias entre los animales de experimentación y los humanos son una cuestión de tiempo de respuesta a la curación, el cual se retrasa más en los últimos. Así, los malos resultados encontrados a los 90 y 180 días en animales podrían corresponderse con lo que ocurrirá en los humanos a los 2 o 3 años. Esto, sin embargo, tiene su aspecto positivo, pues se retrasa la reestenosis y da tiempo al desarrollo de otros métodos más eficaces.

No hemos encontrado estudios similares en arterias periféricas, pero suponemos que, como ya ha pasado con otras

técnicas iniciadas en las coronarias, no tardarán mucho en aparecer.

Láser excimer

Se emplea desde hace tiempo para la revascularización en el síndrome coronario agudo y en la enfermedad isquémica oclusiva de arterias periféricas. Tiene ciertas ventajas, al eliminar tanto la placa como el trombo. Recientemente, se emplean, por ampliación de sus indicaciones, en el tratamiento de reestenosis *intrastent* [83]; pero los estudios al respecto son no aleatorizados y con sesgos importantes. Por ello, su verdadera utilidad aún se ha de definir.

Conclusiones

La reestenosis es una causa frecuente de fracaso a medio plazo de los procedimientos endovasculares en el SFP. El reconocimiento de los factores que modifican su incidencia es el primer paso para mejorar los resultados y ajustar las indicaciones. Las mayores permeabilidades tardías se obtienen en lesiones cortas y aisladas, con buen resultado angiográfico y hemodinámico, y se asocia un estricto control de los factores de riesgo de arteriosclerosis.

Pero no todos los pacientes desarrollan estenosis tras un tratamiento endoluminal. Además de la introducción de tratamientos preventivos innovadores, reconocer qué subgrupos de pacientes, en función de factores clínicos, metabólicos o demográficos, pueden beneficiarse más de estos procedimientos, es un objetivo al que deberían dirigirse en un futuro próximo los clínicos y los investigadores.

Bibliografía

1. Gruntzig AR, Myler K, Hanna EH, Turina MI. Coronary transluminal angioplasty. *Circulation* 1977; 56: 3-84.
2. Waller BF, Orr CM, Pinkerton CA, Van Tassel JW, Pinto RP. Morphologic observations late after coronary balloon angioplasty: mechanisms of acute injury and relationship to restenosis. *Radiology* 1990; 174: 961-7.
3. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. *Science* 1973; 180: 1332-9.
4. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of intimal fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.
5. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE. A definition of advanced types of atherosclerosis lesions and a histologic classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 1335-74.
6. Waksman R, Rodriguez JC, Robinson KA, Cipolla GD, Crocker IR, Scott NA, et al. Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1997; 96: 1944-52.
7. Wilcox JN, Okamoto EI, Nakahara KI, Vinten-Johansen J. Perivascular responses after angioplasty which may contribute to postangioplasty restenosis: a role for circulating myofibroblast precursors? *Ann NY Acad Sci* 2001; 947: 68-90.
8. Johnson DE, Hinohara T, Selmon MR, Braden LJ, Simpson JB. Primary peripheral arterial stenosis and restenosis excised by transluminal atherectomy: a histopathologic study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 419-25.
9. Soward AL, Essed CE, Serruys PW. Coronary arterial findings after accidental death immediately after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1985; 56: 794-5.
10. De Moraes CF, Lopes EA, Checchi H, Pileggi F. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: histopathological analysis of nine necropsy cases. *Virchows Arch (A)* 1986; 410: 195-202.
11. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. 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.
12. Serruys PW, DeJaegere P, Kiemeneij F, Macea C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
13. Kearney M, Pieczek RNA, Haley L, Losordo DW, Andres V, Schainfeld R, et al. Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 1997; 95: 1998-2002.
14. Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1284-93.
15. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Mechanisms of stenosis after arterial injury. *Lab Invest* 1983; 49: 208-15.
16. Schwartz SM, O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Cir Res* 1995; 77: 445-65.
17. Bach R, Jung F, Kohsiek I, Ozbek C, Spitzer S, Scheller B, et al. Factors affecting the restenosis rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Thromb Res* 1994; 74 (Suppl 1): S55-67.
18. Roller RE, Janisch S, Carroll V, Kvas E, Pilger E, Binder BR, et al. Changes in the fibrinolytic system in patients with peripheral arterial occlusive disease undergoing percutaneous transluminal angioplasty. *Thromb Res* 1999; 94: 241-7.
19. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Rumpold H, Ahmadi R, Sabeti S, et al. Vascular angioplasty restenosis. *Radiology* 2002; 25: 21-6.
20. Schillinger M, Haumer M, Schlerka G, Mlekusch W, Exner M, Ahmadi R, et al. Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty in the femoropopliteal segment: the role of inflammation. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 477-83.
21. Roller RE, Schnedl WJ, Körninger C. Predicting the risk of restenosis after angioplasty in patients with peripheral arterial disease. *Clin Lab* 2001; 47: 555-9.
22. Balmer H, Mahler F, Do DD, Triller J, Baumgartner I. Balloon angioplasty in chronic critical limb ischemia: factors affecting clinical and angiographic outcome. *J Endovasc Ther* 2002; 4: 403-10.
23. Tschohl M, Tsakiris DA, Marbet GA, Labs KH, Jager K. Role of hemostatic risk factors for restenosis in peripheral arterial occlusive disease after transluminal angioplasty.

- ty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3208-14.
24. Suh WW, Grill DE, Rihal CS, Bell MR, Holmes DR Jr, Garratt KN. Unrestricted availability of intracoronary stents is associated with decreased abrupt vascular closure rates and improved early clinical outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 294-302.
25. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002; 105: 2974-80.
26. Conroy RM, Gordon IL, Tobis JM, Hiro T, Kasaoka S, Stemmer EA, et al. Angioplasty and stent placement in chronic occlusion of the superficial femoral artery: technique and results. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 1009-20.
27. Zdanowski Z, Albrechtsson U, Lundin A, Jönnung T, Ribbe E, Thorne J, et al. Percutaneous transluminal angioplasty with or without stenting for femoropopliteal occlusions? A randomized controlled study. *Int Angiol* 1999; 18: 251-5.
28. Bachoo P, Thorpe P. Endovascular stents for intermittent claudication (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD003228.
29. Van Lankeren W, Gussenoven EJ, Van Kints MJ, Van der Lught A, Van Sambeek MR. Stent remodeling contributes to femoropopliteal artery restenosis: an intravascular ultrasound study. *J Vasc Surg* 1997; 25: 753-6.
30. Lundquist PB, Kalin B, Olofsson P, Swedengborg J. Endovascular treatment of atherosclerotic lower limb lesions using a PTFE-collared stent graft. *Endovasc Ther* 2000; 7: 221-6.
31. Copek P, McLean GK, Berkowitz HD. Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success. *Circulation* 1991; 83 (Suppl 1): 70-80.
32. Van der Lught A, Gussenoven EJ, Pasterkamp G, Stijnen T, Reekers JA, Van den Berg F, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after balloon angioplasty of the femoropopliteal artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16: 110-9.
33. McCarthy RJ, Neary W, Roobottom C, Tottle A, Ashley S. Short-term results of femoropopliteal subintimal angioplasty. *Br J Surg* 2001; 88: 887-8.
34. Terres W, Hamm CW, Ruchelka A, Weilepp A, Kupper W. Cardiovascular risk factors and restenosis after PTCA. *Z Kardiol* 1992; 81: 164-9.
35. Marzelle J, Fichelle JM, Cormier F, Guez D, Mekouar T, Veroux PF, et al. Outcome of infringuinal endovascular revascularization procedures for limb-threatening ischemia. *Ann Vasc Surg* 1995; 9 (Suppl): S24-31.
36. Yasuhara H, Shigematsu H, Muto T. Risk factors for restenosis after balloon angioplasty in focal iliac stenosis. *Surgery* 1998; 123: 658-65.
37. Foegh M, Asotra S, Howell MH, et al. Estradiol inhibition of arterial neointimal hyperplasia after balloon injury. *J Vasc Surg* 1994; 19: 722-6.
38. Bell MR, Grill DE, Garrat KN, Berger PB, Gersh BJ, Holmes DR Jr. Long-term outcome of women compared with men after successful coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 2876-81.
39. Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, Baglini R, Amoroso G, Merelli A, et al. Coronary angioplasty in women: risk factors and sex-related differences in coronary anatomy evaluated with intravascular ultrasonography. *Ital Heart J* 2002; 3 (Suppl): 71-7.
40. Heidland UE, Michel CJ, Aktug O, Heintzen MP, Strauer BE. Determinants of long-term follow-up after stent implantation in acute myocardial infarction. *Z Kardiol* 2002; 91: 905-12.
41. Anderson HV. Restenosis after coronary angioplasty. *Dis Mon* 1993; 39: 613-70.
42. Maca T, Ahmadi R, Derfler K, Horl WH, Koppenstein R, Minar E, et al. Elevated lipoprotein(a) and increased incidence of restenosis after femoropopliteal PTA. Rationale for the higher risk of recurrence in females? *Atherosclerosis* 1996; 127: 27-34.
43. Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118: 344-9.
44. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366-9.
45. Park SH, Marso SP, Zhou Z, Foroudi F, Topol EJ, Lincoff AM. Neointimal hyperplasia after arterial injury is increased in a rat model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 104: 815-9.
46. Faries PL, Rohan DI, Takahara H, et al. Human vascular smooth muscle cells of diabetic origin exhibit increased proliferation, adhesion, and migration. *J Vasc Surg* 2001; 33: 601-7.

47. Heper G, Durmaz T, Murat SN, Ornek E. Clinical and angiographic outcomes of diabetic patients after coronary stenting: a comparison of native vessel stent restenosis rates in different diabetic subgroups. *Angiology* 2002; 53: 287-95.
48. Maca TH, Ahmadi R, Derfler K, et al. Influence of lipoprotein(a) on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2002; 19: 300-6.
49. Ismail A, Khosravi H, Olson H. The role of infection in atherosclerosis and coronary artery disease: a new therapeutic target. *Heart Dis* 1999; 1: 233-40.
50. Hagenars T, Gussenhoven EJ, van Sambeek MR, Jukema JW, Kranendonk SE, Bom N. Effect of simvastatin on restenosis after percutaneous transluminal angioplasty of femoropopliteal arterial obstruction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 774-6.
51. Hillegass WB, Ohman EM, Leimberger JD, Califia RM. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1994; 73: 835-9.
52. Lin RY, Reis ED, Dore AT, et al. Lowering of dietary advanced glycation endproducts (AGE) reduces neointimal formation after arterial injury in genetically hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis* 2002; 163: 303-11.
53. Tretinyak AS, Lee ES, Uema KM, D'Audiffret AC, Caldwell MP, Santilli SM. Supplemental oxygen reduces intimal hyperplasia after intraarterial stenting in the rabbit. *J Vasc Surg* 2002; 35: 982-7.
54. Watson HR, Bergqvist D. Antithrombotic agents after peripheral transluminal angioplasty: a review of the studies, methods and evidence for their use. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 445-50.
55. Turpie AG. State of the art—a journey through the world of antithrombotic therapy. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28 (Suppl 3): 3-11.
56. Ziegler S, Maca T, Alt E, Speiser W, Schneider B, Minar E. Monitoring of antiplatelet therapy with PFA-100(R) in peripheral angioplasty patients. *Platelets* 2002; 13: 493-7.
57. Schneiderman J, Morag B, Gerniak A, et al. Abciximab in carotid stenting for postsurgical carotid restenosis: Intermediate results. *J Endovasc Ther* 2000; 7: 263-72.
58. Schweizer J, Muller A, Forkmann L, Hellner G, Kirch W. Potential use of a low-molecular-weight heparin to prevent restenosis in patients with extensive wall damage following peripheral angioplasty. *Angiology* 2001; 52: 659-69.
59. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Inflammatory response to stent implantation: differences in femoropopliteal, iliac, and carotid arteries. *Radiology* 2002; 224: 529-35.
60. Krueger K, Landwehr P, Bendel M, et al. Endovascular gamma irradiation of femoropopliteal de novo stenosis immediately after PTA: interim results of prospective randomized controlled trial. *Radiology* 2002; 224: 519-28.
61. Raizner AE, Kaluza GL, Ali NM. Clinical experience with a spiral balloon centering catheter for the delivery of intracoronary radiation therapy. *Cardiovasc Radiat Med* 1999; 1: 214-9.
62. Pokrajac B, Schmid R, Kirisits C, et al. Possible impact of iridium-192 source centering on restenosis rate after femoro-popliteal angioplasty and endovascular brachytherapy in Viena-2 study. *Radiother Oncol* 2002; 63: 97-102.
63. Hansrani M, Overbeck K, Smout J, Stansby G. Intravascular brachytherapy for peripheral vascular disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD003504. The Cochrane Library, Issue; 2003.
64. Hagenars T, Lim a Po IF, Van Sambeek MRHM, et al. Gamma radiation induces positive vascular remodelling after balloon angioplasty: A prospective, randomized intravascular ultrasound scan study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 18-24.
65. Waksman R, Laird JR, Jurkovitz CT, et al. Intravascular radiation therapy after balloon angioplasty of narrowed femoro-popliteal arteries to prevent restenosis: Result of the PARIS feasibility clinical trial. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 915-21.
66. Minar E, Pokrajac B, Maca T, et al. Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoro-popliteal angioplasty: results of a prospective randomized study. *Circulation* 2000; 102: 2694-9.
67. Liermann DD, Bauernsachs R, Schopohl B, Bottcher HD. Five year follow-up after brachytherapy for restenosis in peripheral arteries. *Semin Interv Cardiol* 1997; 2: 133-7.
68. McCowan TC, Baker ML. Brachytherapy: hot or not. *Radiology* 2002; 224: 323-4.
69. Amols HI. Review of endovascular brachytherapy physics for prevention of restenosis. *Cardiovasc Radiat Med* 1999; 1: 64-71.
70. Nowak B, Meyer JM, Goergen T, et al. Dosimetry of a 188-Rhenium-labeled self-expanding stent for endovascular brachythera-

- py in peripheral arteries. *Cardiovasc Radiat Med* 2001; 2: 246-53.
71. Leter EM, Nowak PJCM, Nieman K, et al. Dosimetric comparison between high-precision external beam radiotherapy and endovascular brachytherapy for coronary artery in-stent restenosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1252-8.
72. Morishita R, Auki M, Kaneda Y, Ogihara T. Gene therapy in vascular medicine: recent advances and future perspectives. *Pharmacol Ther* 2001; 91: 105-14.
73. Zucherbraun BS, Tzeng E. Vascular gene therapy. A reality of the 21st century. *Arch Surg* 2002; 137: 854-61.
74. Morishita R. Recent progress in gene therapy for cardiovascular disease. *Circ J* 2002; 66: 1077-86.
75. Manninen HI, Makinen K. Gene therapy techniques for peripheral arterial disease. *Cardiovasc Interv Radiol* 2002; 25: 98-108.
76. Aoki M, Morishita R, Taniyama Y, Kaneda Y, Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by hepatocyte growth factor: potential gene therapy for ischemic diseases. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 71-6.
77. Perlman H, Luo Z, Krasinski K, et al. Adeno-virus-mediated delivery of the Gax transcription factor to rat carotid arteries inhibits smooth muscle proliferation and induces apoptosis. *Gene Ther* 1999; 6: 758-63.
78. Preventing restenosis. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC); 2001. p. 7.
79. Goodwin SC, Yoon HC, Wong GC, Bonilla SM, Vedantham S, Arora LC. Percutaneous delivery of a heparin-impregnated collagen stent-graft in a porcine model of atherosclerotic disease. *Invest Radiol* 2000; 35: 420-5.
80. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
81. Teirstein PS. Living the dream of no restenosis. *Circulation* 2001; 104: 1996-8.
82. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafont A. Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? *Heart* 2003; 89: 133-8.
83. Topaz O, Das T, Dahm J, Madyhoo H, Perin E, Ebersole D. Excimer laser revascularization: current indications, applications and techniques. *Lasers Med Sci* 2001; 16: 72-7.

REESTENOSIS: FACTORES QUE MODIFICAN LOS RESULTADOS TARDÍOS

Resumen. Introducción. Las técnicas endovasculares representan nuevas alternativas menos invasivas para el tratamiento de las lesiones arteriales del sector femoropoplíteo. Objetivo. Nos hemos planteado revisar los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la reestenosis y las estrategias que se proponen para disminuir su incidencia. Desarrollo. Se revisan los factores relacionados con el paciente, como son los factores demográficos y clínicos, los relacionados con la lesión arterial a tratar, así como los factores técnicos y del propiostent. También se analizan los fármacos empleados en la prevención de la reestenosis y los resultados obtenidos. Como nuevas estrategias en la prevención de la reestenosis se revisan la braquiterapia endovascular, los tratamientos genéticos y la utilización de stentstratados con fármacos o de liberación retardada. Conclusiones. La reestenosis es una causa frecuente de fracaso a medio plazo de los procedimientos endovasculares.

RE-ESTENOSE: FACTORES QUE MODIFICAM OS RESULTADOS TARDÍOS

Resumo. Introdução. As técnicas endovasculares representam novas alternativas menos invasivas para o tratamento das lesões arteriais do sector fémoro-poplíteu. Objetivo. Conhecer os mecanismos fisiopatológicos que intervêm na re-estenose e propor estratégias para diminuir a sua incidência. Desenvolvimento. Revêem-se os factores relacionados com o doente, sejam factores demográficos e clínicos, os relacionados com a lesão arterial a tratar, assim como os factores técnicos e da própria prótese. Também se analisam os fármacos utilizados na prevenção da re-estenose e os resultados obtidos. Como novas estratégicas na prevenção da re-estenose revêem-se a braquiterapia endovascular, os tratamentos genéticos e a utilização de próteses tratadas com fármacos ou fármacos de liberação retardada. Conclusões. A re-estenose é uma causa frequente de fracasso a médio prazo dos procedimentos endovasculares. Os me-

culares. Los mejores resultados se obtienen en lesiones cortas y aisladas. Todos los pacientes precisan de un estricto control de los factores de riesgo de arteriosclerosis. Los resultados de los diversos trabajos no permiten todavía recomendar ningún tratamiento coadyuvante para reducir la tasa de reestenosis. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: S208-24]

Palabras clave. Arteriosclerosis. Braquiterapia. Reestenosis. Stents de liberación retardada. Tratamientos genéticos.

lhores resultados obtêm-se em lesões curtas e isoladas. Todos os doentes precisam de um controlo apertado dos factores de risco da arteriosclerose. Os resultados dos diversos trabalhos não permitem, contudo, recomendar qualquer tratamento coadjuvante para reduzir a taxa de re-estenose. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: S208-24]

Palavras chave. Arteriosclerose. Braquiterapia. Próteses de libertação prolongada. Re-estenose. Tratamentos genéticos.