

## El estudio RAVEL. Reestenosis del cero por ciento: ¡un sueño del cardiólogo hecho realidad!

Evelyn Regar y Patrick W. Serruys

Departamento de Cardiología. Thoraxcentre, Erasmus Medical Centre Rotterdam. Holanda.

Desde la introducción de la angioplastia coronaria, todos los progresos han estado ensombrecidos por el fenómeno conocido como «reestenosis». Los intentos de burlar la reacción vascular generada por la «madre naturaleza» tras el daño vascular inducido por el catéter han fracasado o han tenido tan sólo un éxito muy limitado. Sin embargo, con los datos recientemente publicados del estudio RAVEL, el sueño de generaciones de cardiólogos parece haberse hecho realidad y la reestenosis ha quedado relegada al reino de las pesadillas y los cuentos de hadas.

### Los «dulces sueños» están hechos de.... «rapamicina»

La rapamicina (sirolimus) es una droga aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para la profilaxis del rechazo en el trasplante renal (Rapamune®) desde 1999. Es una lactona macrocíclica natural que bloquea el paso de G1 a S en el ciclo celular, e interacciona con una proteína diana específica (mTOR [*mammalian Target Of Rapamycin*]) inhibiendo su activación. La inhibición de mTOR (*FK506-binding protein 12*) suprime la proliferación de células T inducida por las citocinas (IL-2, IL-4, IL-7 e IL-15). La mTOR es una cinasa reguladora clave y su inhibición conlleva diferentes efectos importantes, entre los que se incluyen: *a*) la inhibición de la traducción de una familia de ARN mensajeros que codifican proteínas esenciales para la progresión del ciclo celular; *b*) la inhibición de la transcripción inducida por la IL-2 del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA), que es esencial para la replicación del ADN; *c*) el bloqueo de la

suprarregulación mediada por el CD28 de la transcripción de IL-2 en células T, y *d*) la inhibición de la actividad cinasa de los complejos cdk4/cyclin D y cdk2/cyclin E, esenciales para la progresión del ciclo celular. Su mecanismo de acción es diferente de otros agentes inmunosupresores que actúan únicamente inhibiendo la síntesis del ADN, tales como el mofetil micofenolato (CellCept®) y la azatioprina (Imuran®). La rapamicina tiene una acción sinérgica con la ciclosporina A y una toxicidad mucho menor que otras drogas inmunosupresoras.

El *stent* «BX velocity» recubierto de sirolimus (Cypher™) está fabricado con acero inoxidable médico (316 LS) y tiene una longitud de 18 mm. Este *stent* contiene 140 g/cm<sup>2</sup> de rapamicina, lo que proporciona un contenido total de rapamicina de 153 g en el *stent* de 6 celdillas y de 180 g en el de 7 celdillas. La formulación del recubrimiento consiste en un 30% de rapamicina en peso, dentro de una mezcla de polímeros al 50%: acetato de polietilenvinilo (PEVA) y acetato de polibutílmethylacrilato (PBMA).

### La historia del éxito

Los primeros *estudios experimentales* demostraron que la rapamicina impedía la proliferación de las células T y también la proliferación<sup>1</sup> y migración de las células musculares lisas<sup>2-5</sup>. Estudios de eficacia realizados en modelos de conejo y cerdo también demostraron una reducción de la hiperplasia intimal *intra-stent* del 35 al 50% a los 28 días en los *stents* cubiertos con rapamicina en comparación con aquellos de metal aislado<sup>6</sup>.

### El Registro de São-Paulo

Treinta pacientes con angina de pecho fueron tratados electivamente con 2 formulaciones diferentes del *stent* BX Velocity® (Cordis) con rapamicina (15 pacientes con formulación de liberación lenta [*slow release* «SR»], y otros 15 con formulación de liberación rápida [*fast release* «FR»]). Todos los *stents* se

Correspondencia: Prof. P.W. Serruys.  
Head of Interventional Department.  
Thoraxcentre, Bd. 408.  
University Hospital Dijkzigt.  
Dr. Molewaterplein, 40. 3015 GD Rotterdam. The Netherlands.  
Correo electrónico: Serruys@card.azr.nl  
El Dr. Regar recibe una beca «Deutsche Forschungsgemeinschaft».

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

implantaron con éxito y los pacientes fueron dados de alta sin complicaciones clínicas. En el seguimiento angiográfico y con ecografía intravascular (IVUS) a los 4 meses se apreció una mínima hiperplasia neointimal en los 2 grupos (cantidad de neointima por IVUS  $11,0 \pm 3,0\%$  [SR] y  $10,4 \pm 3,0\%$  [FR]; pérdida tardía *intra-stent* por angiografía cuantitativa  $0,09 \pm 0,3$  mm [SR] y  $-0,02 \pm 0,3$  mm [FR])<sup>7</sup>. Al año de seguimiento, tanto el análisis volumétrico con IVUS como la angiografía demostraron de nuevo una cantidad mínima de hiperplasia neointimal, prácticamente similar a la objetivada a los 4 meses, en ambos grupos. Además, algunos pacientes no mostraron ninguna evidencia de hiperplasia neointimal. En el grupo FR se produjo un infarto de miocardio tardío (a los 14 meses), mientras que no se detectaron otros acontecimientos cardíacos mayores y ningún paciente de ambos grupos desarrolló reestenosis<sup>8</sup>.

### El Registro de Rotterdam

En Rotterdam se trataron 15 pacientes. Todos los *stents* se implantaron con éxito. Un paciente murió a los 2 días debido a una hemorragia cerebral, y otro sufrió una oclusión subaguda del *stent* debida a una disección residual. En la angiografía cuantitativa realizada a los 6 meses no se apreciaron cambios en el diámetro luminal mínimo ni en el porcentaje de estenosis y, por tanto, no existieron casos de reestenosis ni dentro del propio *stent* ni cuando se consideró todo el segmento tratado. Tampoco se apreciaron casos con «efecto borde» proximal o distal al *stent*. En el seguimiento a los 9 meses no se registraron acontecimientos adversos adicionales y todos los pacientes se encontraban libres de angina<sup>9</sup>.

### Estudio RAVEL (*Randomized study with the sirolimus coated BX Velocity™ balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions*)

Un total de 238 pacientes con lesiones *de novo* fueron aleatorizados a recibir un único *stent* con sirolimus o bien un *stent* BX velocity convencional. ¡En el seguimiento a los 6 meses, la tasa de reestenosis del grupo tratado con *stents* con rapamicina fue cero, la pérdida tardía del diámetro luminal fue cero y la tasa de reintervención del vaso responsable también fue cero!<sup>10,11</sup>.

Estos resultados clínicos son absolutamente espectaculares al demostrar, de forma convincente, y en todos los pacientes, la ausencia de proliferación neointimal en los primeros 6 meses tras la implantación del *stent*, un fenómeno nunca visto con anterioridad.

### ¿Demasiado hermoso para ser cierto?

Ya la primera presentación de este estudio en la reu-

nión del AHA de 2001 en Anaheim provocó una interesante reacción: dividir a la comunidad cardiológica en «creyentes» y «no creyentes». A la luz de estos resultados nada ambiguos, científicos, investigadores y cardiólogos, todos ellos fuertemente enraizados en una tradición de objetividad y de toma de decisiones basadas en la evidencia científica, se convirtieron súbitamente en formadores de opinión «emocionales». ¿Cómo podemos explicar tal paradoja?

### ¿Será el diseño del estudio?

No, el estudio fue diseñado como un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorio y doble ciego. El análisis de los datos se realizó por un laboratorio externo, de forma ciega al tratamiento recibido y utilizando algoritmos de análisis estandarizados y bien validados.

### ¿Será el parámetro final analizado?

El objetivo principal del estudio fue la pérdida angiográfica tardía. Esto traduce un acercamiento mecanicista al estudio del efecto de la droga. Se podría argumentar que este parámetro técnico tiene una trascendencia clínica secundaria. Sin embargo, esta variable está estrechamente relacionada con la necesidad clínica de revascularización de la lesión diana. Más aún, la superioridad del *stent* recubierto con sirolimus no se limitaba al objetivo principal del estudio, sino que persistía al analizar los episodios clínicos responsables de acontecimientos cardíacos adversos mayores en el seguimiento.

### ¿Será la selección de los pacientes?

Claramente, los criterios de inclusión restringieron a los pacientes a una población de bajo riesgo (procedimiento y reestenosis) con lesiones *de novo*, cortas, en arterias coronarias nativas. Fueron excluidos aquellos pacientes con alto riesgo de reestenosis, como los que presentan insuficiencia renal severa, lesiones largas, lesiones en bifurcación, ostiales o con múltiples lesiones. No obstante, similares criterios de inclusión no afectaron en el pasado la credibilidad de estudios tan trascendentales para la cardiología intervencionista como el STRESS y el BENESTENT.

### ¿Será la interpretación de los resultados?

Esto plantea la pregunta de si la evolución del grupo tratado fue demasiado buena o si, por el contrario, la evolución del grupo control fue demasiado desfavorable. Sin embargo, la tasa de reestenosis del 26% encontrada en el grupo control parece ser muy realista considerando que aproximadamente un 40% de los vasos incluidos en el estudio RAVEL era de pequeño calibre (< 2,5 mm). Las posibles dudas sobre la posibili-

dad de comparación del grupo control no deben distraer nuestra atención del excelente resultado obtenido en los pacientes del grupo con tratamiento. Esto es importante, ya que esta información parece ser extremadamente sólida y no verse afectada por los factores de riesgo coronario clásicos como el sexo, diabetes, tamaño del vaso o localización de la lesión. Otros estudios que en el pasado lograron demostrar una tasa llamativamente baja de reestenosis fueron el estudio MUSIC (8,3%)<sup>12</sup> y el estudio WEST II (12%)<sup>13</sup>. No obstante, hay que recordar que estos estudios fueron registros multicéntricos de *stents* cuya implantación fue optimizada utilizando ecografía intravascular, y que similares resultados no han podido ser reproducidos en estudios *aleatorios*<sup>14</sup>. Una vez más, esto no hace sino subrayar el comportamiento excepcional del grupo tratado del ensayo RAVEL.

### ¿Será el miedo a nuestro propio éxito?

Los esfuerzos encaminados a la prevención de la reestenosis han generado un considerable *armamentarium* de dispositivos altamente sofisticados y de cardiólogos intervencionistas muy entrenados que técnicamente pueden abordar cualquier lesión. Si la promesa del estudio RAVEL, fundamentalmente la eliminación de la reestenosis, se hace realidad, seremos testigos del advenimiento de una nueva era en la cardiología intervencionista, en la cirugía cardíaca y en los aspectos económico-sanitarios. Estas enormes implicaciones potenciales pueden muy bien ser la clave para explicar los juicios y las valoraciones «emocionales» que actualmente presenciamos.

### ¿Tendremos un brusco despertar?

Realmente, todavía debemos resolver múltiples interrogantes sin respuesta. En primer lugar, necesitamos estudios a largo plazo para determinar si la droga inhibe el crecimiento neointimal de forma permanente o simplemente retrasa su formación. De momento, los resultados clínicos hablan a favor del sirolimus, con un curso clínico estable y una tasa de acontecimientos muy baja al año de seguimiento en el estudio RAVEL, a los 18 meses en la serie de Rotterdam y durante el seguimiento a 2 años del registro piloto de São Paulo. En segundo lugar, la reciente experiencia con la braquiterapia nos ha inducido a buscar «fenómenos inesperados» como remodelado positivo, incorrecta posición tardía del *stent*, efecto borde o trombosis tardía. Hasta el momento, los datos de IVUS podrían sugerir la presencia de cierto remodelado positivo e incorrecta posición tardía del *stent* que, sin embargo, no parecen tener trascendencia clínica ya que la evolución clínica de estos pacientes es muy buena. Una vez más, será imprescindible realizar un seguimiento meticuloso clínico, angiográfico y con IVUS de estos pacientes en

un futuro próximo. El tercer motivo de preocupación es la generalización de los resultados del estudio RAVEL. ¿Funciona el *stent* con sirolimus en todo tipo de pacientes y lesiones? Estudios experimentales recientes sugieren que el sirolimus también podría ser útil en la prevención de la reestenosis *intra-stent*. Los efectos antiproliferativos del sirolimus tras las intervenciones coronarias han sido atribuidos a la inhibición de la fosforilación del pRB que impedía la infrarregulación del p27<sup>kip1</sup><sup>15</sup>. Esta hipótesis está también apoyada por datos en arterias carótidas humanas<sup>16</sup>. Una intensa supra-regulación de la proteína 12 de unión al FK506 ha sido detectada en el tejido neointimal de las lesiones con reestenosis, mientras que esta proteína no se detectó en las células musculares lisas de la capa media usadas como control. La eficacia del sirolimus en lesiones reestenóticas, en la reestenosis *intra-stent*, en lesiones largas o bifurcadas, en oclusiones totales o en puentes de safena todavía debe ser investigada.

El excelente resultado del estudio multicéntrico y aleatorio RAVEL no debe interpretarse como una simple «extrasístole» en más de 20 años de investigación sobre la reestenosis. El estudio está completamente de acuerdo con los primeros estudios pilotos en humanos, confirmando sus resultados. Una reestenosis del «0%» permanecerá como un hito en la historia del intervencionismo coronario percutáneo y constituirá el patrón oro de referencia para cualquier otra modalidad alternativa de tratamiento.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Mohacsí PJ, Tuller D, Hulliger B, Wijngaard PL. Different inhibitory effects of immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and endothelial cell proliferation stimulated by platelet-derived growth factor or endothelial cell growth factor. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:484-92.
2. Gregory CR, Huie P, Billingham ME, Morris RE. Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury. Its effect on cellular, growth factor, and cytokine response in injured vessels. *Transplantation* 1993;55:1409-18.
3. Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, et al. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* 1995;59:655-61.
4. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995;76:412-7.
5. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996;98:2277-83.
6. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001;104:1188-93.
7. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of siroli-

- mus-coated stents in human coronary arteries: A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192-5.
8. Sousa JEMR, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IMF, et al. Mid-(4 months) and long-term (1 year) QCA and three-dimensional IVUS follow-up after implantation of sirolimus-coated stent in human coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:8A.
  9. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Foley DP, Van den Brand MJ, Van der Giessen WJ, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent. First European human experience with six month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001;22:2125-30.
  10. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al for the RAVEL trial group: Revascularization with sirolimus-eluting versus an uncoated stent in patients with coronary artery disease. The RAVEL trial (pendiente de publicación).
  11. Morice M, Serruys P, Sousa JE, Fajadet J, Perin M, Ben Hayashi E, et al on behalf of the RAVEL study group. The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with *de novo* native coronary artery lesions [abstract]. *Eur Heart J* 2001; 22(Suppl):484.
  12. De Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the multicenter ultrasound stenting in coronaries study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998;19:1214-23.
  13. Serruys PW, Van Der Giessen W, Garcia E, Macaya C, Colombo A, Rutsch W, et al. Clinical and angiographic results with the Multi-Link stent implanted under intravascular ultrasound guidance (West-2 Study). *J Invasive Cardiol* 1998;10(Suppl B):20B-7B.
  14. Mudra H, Di Mario C, De Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001;104:1343-9.
  15. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164-70.
  16. Zohlhofer D, Klein CA, Richter T, Brandl R, Murr A, Nuhrenberg T, et al. Gene expression profiling of human stent-induced neointima by cDNA array analysis of microscopic specimens retrieved by helix cutter atherectomy: Detection of FK506-binding protein 12 upregulation. *Circulation* 2001;103:1396-402.