

Proteína C reactiva y reestenosis de *stents* farmacoactivos: la ecografía intravascular resuelve la incógnita

José M. de la Torre Hernández

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

La vinculación entre la inflamación y la arteriosclerosis ha sido en los últimos años uno de los ámbitos de investigación más frecuentados. De todos los marcadores de la inflamación, la proteína C reactiva (PCR) ha sido, con diferencia, el más estudiado, prácticamente en todos los contextos clínicos de las enfermedades cardiovasculares. Unos valores elevados de PCR se han asociado de manera independiente con una mayor incidencia de eventos, tanto en prevención primaria como en pacientes con cardiopatía isquémica, con angina estable o tras un síndrome coronario agudo¹⁻³.

PCR y reestenosis

Los procedimientos de revascularización percutánea con implante de endoprótesis, dada la respuesta inflamatoria que producen, han constituido un modelo clínico adecuado para evaluar el carácter predictivo de la PCR en relación con los eventos posteriores, y más específicamente, con la reestenosis. No obstante, en este campo se han conocido resultados no siempre concordantes, en gran medida por la diversidad metodológica empleada y el variable tamaño muestral. En los primeros estudios publicados se intentó establecer el valor predictivo de la PCR basal para la incidencia de reestenosis, generalmente de endoprótesis, clínica y/o angiográfica. Algunos demostraron esa asociación⁴⁻⁶ y otros no la observaron^{7,8}. Posteriormente se publicaron trabajos en los que se evaluó el valor predictivo ya no de los valores basales de PCR, sino de los obtenidos tras el procedimiento de revascularización (a las 24 h o incluso hasta el mes) o bien de la magnitud de su incremento⁹⁻¹⁴. En estos estudios, los valores de PCR posprocedimiento o la cuantía de su incremento han

mostrado una asociación más significativa con la reestenosis de la endoprótesis que los valores basales.

Con la introducción de las endoprótesis farmacoactivas (EF) y dado el carácter antiinflamatorio de los fármacos liberados, se efectuaron estudios que comparaban la respuesta inflamatoria inducida por éstos (endoprótesis de rapamicina y paclitaxel) y las endoprótesis metálicas convencionales. Nuestro grupo publicó el primer estudio de estas características¹¹, y poco después aparecieron otros estudios similares^{12,13,15,16}. En estos trabajos, los resultados han sido controvertidos. En unos se halló que la respuesta inflamatoria tras el implante de EF era de una magnitud comparable a la observada con las endoprótesis metálicas¹¹⁻¹³ y en otros, menor^{15,16}. Lo que resulta interesante es que, en los pacientes con implante de endoprótesis de rapamicina, los valores de PCR ya basales o postintervención coronaria percutánea perdían el valor predictivo sobre la reestenosis que mostraban con las endoprótesis metálicas^{11,12}, aunque mantenían el poder predictivo sobre la muerte y el infarto¹⁶. Parece, por tanto, que los EF también provocan una respuesta inflamatoria de igual o menor importancia que la inducida por las endoprótesis metálicas, pero en cualquier caso la acción anti-proliferativa del fármaco atenúa sus consecuencias. Recientemente se publicó un trabajo que pretendía establecer el origen del incremento de la PCR tras el implante de endoprótesis. Para ello se efectuaron determinaciones de PCR en muestras extraídas del seno coronario, demostrando que el principal origen del incremento plasmático de la PCR es la placa de ateroma vulnerada por la dilatación y el implante de la endoprótesis¹⁷.

La implicación clínica del valor predictivo de reestenosis para los valores de PCR es mayor si se trata de los valores basales, ya que podría ser un factor a tener en cuenta junto con otros, clínicos (p. ej., diabetes) o anatómicos (p. ej., longitud de la lesión), en la selección del tipo de endoprótesis, que podría ser una EF con mayor o menor pérdida luminal tardía o incluso una endoprótesis metálica. Los casos de trombosis tardía y su relación con el incumplimiento terapéutico han hecho relevantes algunos criterios de selección clínicos no tenidos muy en cuenta con anterioridad (co-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 923-31

Correspondencia: Dr. J.M. de la Torre Hernández.
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España.
Correo electrónico: he1tjh@humv.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

morbilidades, necesidad de futura cirugía no cardíaca, etc.) y, en este sentido, los valores de PCR podrían ayudar a decantar la decisión en casos dudosos. Además, como ya hemos indicado, los valores elevados de PCR también se han vinculado con una mayor incidencia de muerte e infarto en poblaciones tratadas con EF¹⁶.

Todos los estudios citados utilizaron como objetivos de evaluación los eventos clínicos y/o la reestenosis angiográfica, y en muy pocos se ha realizado un estudio con ecografía intravascular (EIV) que haya demostrado la relación entre la PCR basal y el área o volumen neointimal intraendoprótesis en el seguimiento. Uno de esos escasos estudios es el de Hong et al¹⁸, en el que se estudió a 120 pacientes con implante de endoprótesis metálica y se observó una relación significativa entre los valores basales elevados de PCR y una mayor área intimal a los 6 meses. La asociación PCR-reestenosis se vinculaba con la presencia de placa blanda en la lesión tratada (> 80% del área de placa con ecogenicidad inferior a la de la adventicia y sin calcio) que constituía, combinada con un valor alto de PCR, el factor independiente más potente para reestenosis. Cabe destacar que en el grupo con PCR elevada, y no en el de valores bajos, el tratamiento con estatinas se asociaba con una menor proliferación intimal.

La diversidad de resultados en los numerosos trabajos citados guarda mucha relación con los objetivos considerados. La incapacidad de algunos estudios para detectar una relación entre PCR y reestenosis se explicaría por una casuística reducida y un seguimiento sólo clínico. La disponibilidad de seguimiento angiográfico aumenta la sensibilidad del estudio, pero aun así no la garantiza incluso con series amplias de casos (345-483 pacientes)^{7,8}. En este sentido, la posibilidad de cuantificar la proliferación neointimal con EIV permite detectar la asociación PCR-reestenosis con una serie de casos notablemente menor, como ocurrió en el trabajo previamente citado¹⁸.

Siguiendo esta estrategia, en el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se publica el estudio de Lasave et al¹⁹, en el que se evalúa en 40 pacientes el volumen neointimal mediante EIV tridimensional a los 4 meses del implante de endoprótesis liberadoras de zotarolimus con el objetivo de determinar si, como ya se demostró con las endoprótesis metálicas¹⁸, la proliferación intimal en las EF guarda relación con los valores basales de PCR¹⁹. Los autores encuentran una relación entre los valores de PCR y el volumen neointimal. El grado de correlación, excluido un caso con valor extremo (*outlyer*), es significativo pero modesto ($r = 0,4$), pero la relación queda también establecida con la significación obtenida en el análisis de regresión multivariable y el significativo mayor volumen neointimal observado en el grupo del cuarto cuartil de PCR basal (15,8 μ l) frente a los otros tres cuartiles (4,8; 4,9 y 5,9 μ l).

Es interesante observar que la utilización de la EIV ha sido clave para obtener resultados positivos, puesto que los parámetros angiográficos resultaron comparables entre los diferentes cuartiles de PCR, sin que se encontraran diferencias en la pérdida tardía (0,16; 0,18; 0,17 y 0,28 mm; $p = 0,15$) o en tasa de reestenosis (0, 11, 0 y 11%; $p = 0,47$).

La selección para el estudio de la EF con zotarolimus no es una cuestión irrelevante, pues este tipo de endoprótesis produce un grado de inhibición de la proliferación intimal significativamente menor que las EF de rapamicina o taxol. La utilización de estas últimas, especialmente de las de rapamicina, hubiera disminuido muy probablemente la sensibilidad del estudio para detectar la relación PCR-volumen neointimal. Por otra parte, esto también afecta a la generalización de los resultados, y si bien se podría mencionar un cierto efecto de clase de las endoprótesis metálicas en relación con sus efectos fisiopatológicos en la pared arterial, las EF pueden inducir respuestas fisiopatológicas particulares en función de los diferentes fármacos y polímeros que contengan.

En cuanto al análisis con EIV, los pacientes en el cuartil superior de PCR y con ulterior mayor proliferación intimal presentaban vasos mayores y con una tendencia hacia un mayor volumen de placa basal, diferencia que resulta ya significativa en el seguimiento. Este último hallazgo resulta de una disminución del volumen de vaso y placa en los pacientes de los cuartiles primero y segundo, y un leve aumento del volumen de placa en los del cuartil cuarto en el seguimiento. No obstante, los cambios de dichos parámetros desde los basales hasta los del seguimiento no son significativos dentro de cada cuartil, por lo que los autores consideran estas diferencias como meros hallazgos y no como un mecanismo fisiológico que pudiera explicar la relación entre los valores más elevados de PCR y reestenosis. El incremento del área del vaso y de la placa periendoprótesis que se había observado con las endoprótesis metálicas también ha sido evaluado con EF, concretamente con endoprótesis poliméricas de taxol, con un incremento mayor que con los metálicos cuando la EF era de liberación moderada y similar cuando era de liberación lenta²⁰.

En los análisis con EIV del estudio se echan de menos los valores del índice de remodelamiento, basales y en el seguimiento, ya que éstos, asociados con los datos citados, podrían arrojar cierta luz acerca del mecanismo subyacente a la relación inflamación-PCR-reestenosis. También hubiera sido interesante apreciar la relación entre la PCR y la proliferación intimal en los márgenes de la endoprótesis.

Una de las limitaciones del estudio es su tamaño, aparentemente muy pequeño pero suficiente para obtener resultados positivos. Los estudios citados con anterioridad en los que se ha investigado la relación entre los valores de PCR y la reestenosis han precisado de cientos de casos para encontrar, y no siempre, una re-

lación con los eventos clínicos o la reestenosis angiográfica. El presente trabajo, con sólo 40 casos, la establece, y ésta es una de las bondades de la EIV en este tipo de estudios.

Otra consideración, citada por los propios autores, sería la de un seguimiento de tan sólo 4 meses, puesto que es conocido que las EF inducen una respuesta proliferativa más diferida. Sin duda, el mismo estudio efectuado a los 9-12 meses hubiera mostrado más volumen intimal, posiblemente hubiera acentuado la correlación con los valores de PCR y habría puesto de manifiesto su potencial asociación con eventuales cambios en el volumen de la placa y el vaso.

Respecto a las implicaciones clínicas del estudio, los autores indican la que sin duda resulta más académica, y es que este estudio puede contribuir al mejor conocimiento de los procesos fisiopatológicos subyacentes a la reestenosis, pero una implicación clínica más práctica y sin duda más osada sería la de señalar la incorporación de la PCR basal al arsenal de información que el médico intervencionista emplea a la hora de decidir el tipo de endoprótesis que va a implantar, tal y como se ha comentado con anterioridad.

Finalmente, el estudio muestra la gran utilidad de la EIV, en estudios de pequeño tamaño, para dar respuesta a cuestiones que han permanecido abiertas a pesar de los grandes estudios clínicos. Así, conviene recordar, por ejemplo, la vinculación que durante un tiempo se mantuvo entre el uso de abciximab y una menor tasa de reestenosis en diabéticos, derivada de grandes ensayos clínicos, y que un estudio con 96 pacientes aleatorizados a abciximab-placebo y con análisis volumétrico por EIV a 6 meses descartó²¹.

Ecografía intravascular y objetivos subrogados

El estudio de Lasave et al¹⁹ no utiliza objetivos clínicos ni angiográficos para demostrar la relación entre los valores de PCR y la reestenosis en EF, sino que emplea el volumen intimal por EIV, que es un objetivo subrogado.

Los ensayos que evalúan la eficacia de intervenciones terapéuticas cardiovasculares emplean objetivos clínicos, pero cada vez se necesitan más pacientes y más tiempo para mostrar diferencias entre las terapias al uso y las nuevas en estudio. Por ello, antes de exponer un nuevo tratamiento, fármaco o dispositivo, bajo el veredicto de un carísimo y largo ensayo clínico se diseñan estudios menores para que aporten información preliminar sobre su eficacia. Los objetivos evaluados en esos estudios ya no serán clínicos, sino que estarán relacionados con la incidencia de los eventos clínicos y que denominamos subrogados.

Éstos se definen como la cuantificación de un proceso fisiopatológico que es característico de futuros eventos clínicos. El objetivo subrogado permite inferir

correctamente el efecto de una terapia sobre un objetivo final clínico no observado. De esta manera es posible detectar diferencias estadísticamente significativas con estudios que tengan muestras mucho menores y con una notable menor duración²². Recientemente se ha publicado un artículo que evalúa el valor de la EIV como técnica que aporta objetivos subrogados en el estudio de nuevas intervenciones farmacológicas sobre la arteriosclerosis²³. Así, se han desarrollado ensayos en los que la EIV ha permitido detectar que uno de los fármacos comparados se asociaba con una menor progresión de la placa de ateroma²⁴.

En la evaluación de los EF, el objetivo primario clínico de eficacia es la reducción en la necesidad de nueva revascularización sobre el segmento tratado. El volumen neointimal intraendoprótesis es un objetivo subrogado que cumple con las características de idoneidad:

- El objetivo subrogado guarda relación causal directa con el evento clínico (proliferación intimal → reestenosis → nueva revascularización).
- Es una variable cuya magnitud guarda relación proporcional con la incidencia del evento clínico (mayor volumen intimal → más reestenosis → más probable necesidad de revascularización).
- El objetivo subrogado puede ser evaluado mediante una técnica de forma objetiva, precisa y reproducible (la EIV cumple todas estas características).

No obstante, en relación con el segundo aspecto, la relación volumen intimal-nueva revascularización no es lineal y, por tanto, como ocurre con la pérdida luminal tardía angiográfica, hay intervalos de valor en los que los incrementos estadísticamente significativos no repercuten en una diferente incidencia de eventos clínicos.

En los programas de evaluación de las EF, la EIV ha sido importante desde un principio. En el ensayo TAXUS I, en el que se incluía a 61 pacientes aleatorizados a recibir una endoprótesis con polímero-taxol o una endoprótesis metálica, no se obtuvieron diferencias significativas en la reestenosis angiográfica²⁵ y sí en la proliferación neointimal por EIV. Algo similar ocurrió con la endoprótesis de everolimus en el estudio FUTURE I²⁶. Con la endoprótesis polimérica de taxol, el volumen intimal intraendoprótesis ha sido, en los ensayos, del 11%, y con la endoprótesis de rapamicina, del 1-3%²⁷; estas diferencias entre EF no siempre han sido desveladas por los posteriores estudios comparativos en los que sólo se incluían objetivos clínicos y angiográficos²⁸.

Del mismo modo, como ya hemos mencionado, la EIV ha sido esencial para conocer el impacto de intervenciones farmacológicas concretas o de determinados marcadores biológicos en la reestenosis intraendoprótesis^{18,19,21}.

Conclusión

El artículo de Lasave et al¹⁹ publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA constituye un buen ejemplo de la utilización de objetivos subrogados derivados de la EIV, de modo que con sólo 40 pacientes y en 4 meses este trabajo aporta resultados que apoyan la relación etiológica entre la inflamación y la reestenosis de EF. Esto contribuye a un mejor conocimiento de los procesos implicados en la reestenosis de los EF, lo cual podrá ser de aplicación en el desarrollo de nuevos modelos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ridker P. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-8.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11^a substudy. *Thrombosis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-5.
- Bodi V, Sanchis J. La proteína C reactiva en el síndrome coronario agudo. Una mirada atrás para seguir avanzando. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:418-20.
- Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuffi AG, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1512-21.
- Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schächinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:839-46.
- Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous intervention. *Circulation*. 2001;104:992-7.
- Rittersma S, De Winter R, Koch K, Schotborgh C, Bax M, Hiede G, et al. Preprocedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary stent placement. *Clin Chem*. 2004;50:1589-96.
- Zairis M, Ambrose J, Manousakis S, Stefanidis A, Papadaki O, Biliannou H, et al. For the GENERATION study group. The impact of plasma level of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long term prognosis after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1375-82.
- Gottsauer-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2000;21:1152-8.
- Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiarriello L, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol*. 1998;82:515-8.
- De la Torre Hernández JM, Sainz Laso F, Burgos V, Pérez T, Figueroa A, Zueco J, et al. Comparison of C-reactive protein levels after coronary stenting with bare metal versus sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2005;95:748-51.
- Dibra A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Schunlen H, et al. Comparison of C-reactive protein levels before and after coronary stenting and restenosis among patients treated with sirolimus-eluting versus bare metal stents. *Am J Cardiol*. 2005;95:1238-40.
- Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, Citone C, Proietti I, Giffre G, et al. C-reactive protein, clinical outcome and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2006;97:1311-6.
- Hahn JY, Kim HS, Koo BK, Na SH, Chung JW, Youn TJ, et al. One month follow up C-reactive protein may be a useful predictor of angiographic restenosis and long term clinical outcomes after bare metal stent implantation. *Int J Cardiol*. 2006;109:267-9.
- Gibson CM, Karpaliotis D, Kosmidou I, Murphy SA, Kirtane AJ, Budiu D, et al. for the TIMI study group. Comparison of effects of bare metal versus drug-eluting stent implantation on biomarker levels following percutaneous coronary intervention for non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2006;97:1473-7.
- Karha J, Bavry AA, Rajagopal V, Henderson MR, Ellis SG, Brenner SJ. Relation of C-reactive protein level and long term risk of death or myocardial infarction following percutaneous coronary intervention with a sirolimus eluting stent. *Am J Cardiol*. 2006;98:616-8.
- Ramadan MM, Kodama M, Mitsuma W, Ito M, Kashimura T, Ikrar T, et al. Impact of percutaneous coronary intervention on the levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the coronary circulation of subjects with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;98:915-7.
- Hong YJ, Jeong MH, Lim SY, Lee SR, Hong SN, Kim KH, et al. Relation of soft plaque and elevated preprocedural high-sensitivity C-reactive protein levels to incidence of in-stent restenosis after successful coronary artery stenting. *Am J Cardiol*. 2006;98:341-5.
- Lasave LI, Abizaid AC, Paiva e Maia J, De Ribamar-Costa J, Feres F, Mattos LA, et al. Asociación entre la concentración plasmática de proteína C-reactiva y el volumen de hiperplasia neointimal en pacientes tratados con implante de *stent* con liberación de zotarolimus. Análisis volumétrico con ultrasonido intracoronario tridimensional. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:923-31.
- Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Guagliumi G, Grube E, Chan C, et al. Chronic arterial responses to polymer-controlled paclitaxel-eluting stents: comparison with bare metal stents by serial intravascular ultrasound analyses: data from the randomized TAXUS II trial. *Circulation* 2004;109:196-200.
- Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA, Abizaid A, Staico R, Feres F, et al. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab steNT Evaluation (DANTE) randomized trial. *Circulation*. 2004;109:861-6.
- Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate end points in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat Med*. 1989;8:415-25.
- Böse D, Von Birgelen C, Erbel R. Intravascular ultrasound for the evaluation of therapies targeting coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:925-32.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
- Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;107:38-42.
- Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*. 2004;109:2168-71.
- Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:421-9.
- Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys PW, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: The REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:895-904.