

Radioterapia endovascular. Una solución a nuestro alcance

Dres. Pablo Díaz¹, Alvaro Luongo²

Resumen

La restenosis luego de la angioplastia coronaria continúa siendo, a pesar del surgimiento del "stent", uno de los desafíos más importantes de la cardiología intervencionista.

La radioterapia endovascular (braquiterapia) aparece como el medio terapéutico de mayor potencial en la actualidad para combatir este problema. En esta revisión se describen los tipos de radiación utilizados y los estudios clínicos llevados a cabo hasta el presente. Se analizan los beneficios ya claramente establecidos y las dudas que aún deben ser dilucidadas. Finalmente, se plantea la necesidad de implementar y perfeccionar, a corto plazo, el uso de esta técnica en Uruguay.

Palabras clave: Braquiterapia – utilización
Coronariopatía – terapia

Introducción

En el mundo se realizan anualmente más de un millón de angioplastias coronarias. Luego de más de 20 años de experiencia en esta técnica, la incidencia de restenosis se sitúa aún entre 30% y 50%. Esto tiene un impacto económico muy desfavorable en las economías de los países. A pesar de los esfuerzos multidisciplinarios para disminuirla, la restenosis continúa siendo el desafío terapéutico más importante en la cardiología intervencionista.

La dilatación de la arteria coronaria con el balón causa una lesión vascular por deformación mecánica, con daño de las tres capas del vaso (íntima, muscular y adventicia) y con formación de trombo a ese nivel. La oclusión aguda se produce por disección o formación de trombo obstructivo. La restenosis ocurre, en una fase inicial, por contracción vascular y constricción del vaso debido a sus propiedades elásticas. Esto va seguido, en una etapa subsiguiente, de migración y proliferación de las células del músculo liso en la íntima y de fibrosis perivascular⁽¹⁾.

Múltiples fármacos han sido puestos a prueba sin éxito

en un sinnúmero de estudios clínicos. El único agente, dentro del armamentario terapéutico del intervencionista, que ha disminuido la incidencia de restenosis, ha sido el *stent* coronario^(2, 3).

La eficacia del *stent* se basa únicamente en un factor mecánico. Impide, una vez implantado correctamente, la constricción elástica y la contracción vascular del segmento tratado. Además, permite la expansión de la luz de la arteria más que con el simple uso del balón coronario. Esto crea más espacio para la neoproliferación del músculo liso en la íntima, proceso que no solamente no se ve disminuido por la presencia del *stent*, sino que, por el contrario, aparece francamente estimulado. El resultado final luego de culminado el proceso de cicatrización es una luz arterial de mayor diámetro.

Las cifras que emergen de los estudios clínicos con *stents* demuestran una reducción en las tasas de restenosis de aproximadamente 30%. En las mejores condiciones aún nos vemos enfrentados a una incidencia de entre 20% y 35%. El problema está muy lejos de ser solucionado.

La formación de una neoíntima y la fibrosis perivascular son procesos similares al de cicatrización de otros tejidos. Se estima que en el ser humano la máxima actividad proliferativa posangioplastia se ve alrededor de los 45 días luego del procedimiento, pero se inicia poco después del insulto mecánico⁽⁴⁾.

1. Dr. Pablo Díaz. Cardiólogo intervencionista del H. Italiano.

2. Dr. Alvaro Luongo. Profesor agregado Departamento de Oncología. Servicio de Radioterapia. Facultad de Medicina.

Jefe Departamento de Física Médica Instituto Nacional de Oncología.

Correspondencia: Dr. Pablo Díaz, Ramón Masini 3325/402 – CP 11300.

Montevideo–Uruguay. E-mail: pdcario@adinet.com.uy

Presentado: 8/1/99

Aceptado: 26/6/99

Radioterapia endovascular

Tradicionalmente, la radioterapia ha sido parte del armamentario terapéutico para el control de la cicatrización excesiva o descontrolada, tal como es el caso de la prevención de queloides. También se ha utilizado para el manejo de otras enfermedades proliferativas de naturaleza benigna, tales como la formación de hueso heterotópico, el exoftalmos de la enfermedad de Graves, la ginecomastia, etcétera. La idea de utilizar la radioterapia localizada se basa en el concepto de que la radiación ionizante ataca y mata preferencialmente a las células en división, en este caso, las de la neointima. Se trata, sin embargo, de un tratamiento no exento de riesgos y de efectos colaterales potencialmente peligrosos. Es necesario, pues, para su uso adecuado, una estrecha colaboración entre el radioterapeuta, el médico físico y el cardiólogo intervencionista.

El término braquiterapia (curiterapia) usado para describir la radioterapia intracavitaria o intersticial, se utiliza ahora también para referirse a la aplicación endovascular.

Existe actualmente gran entusiasmo en el uso de la braquiterapia dado los resultados favorables obtenidos en estudios en animales y en seres humanos. Vamos a intentar describir la evolución de esta forma terapéutica, la experiencia actual y las posibles aplicaciones futuras así como también sus limitaciones.

Existen dos tipos de radiación de potencial aplicación en la braquiterapia endovascular. En primer término, la radiación gamma consiste en fotones emitidos durante procesos de de-excitación nuclear. Son rayos de alta penetración de tejidos. En segundo término, la radiación beta se caracteriza por la emisión de partículas beta, las cuales poseen características similares a los electrones. Tienen una penetración en profundidad de los tejidos muy baja. Esta característica parecería ser ideal para el control de la neoproliferación, ya que se trata de un proceso a escala milimétrica. De la acción de las partículas beta en los tejidos surgen rayos X de poca intensidad pero de mayor penetración, lo cual determina se deban tomar medidas de protección adicionales.

Estudios clínicos

Los primeros en demostrar una reducción significativa en la proliferación intimal utilizando radioterapia en el modelo porcino de restenosis fueron Wiedermann^(5,6) y Waksman⁽⁷⁾. De ahí en más, numerosos grupos han demostrado la eficacia de la radiación beta y gamma en la prevención de la restenosis en modelos animales. Se han utilizado (forma exitosa *stents* radiactivos (radiación beta) sin evidencia de necrosis, fibrosis significativa o de formación de aneurismas.

Basados en esta experiencia con animales comenzaron a llevarse a cabo estudios clínicos en los seres humanos.

El grupo de Frankfort (Liermann y Bottcher, 1994–1996) recurrió al uso de altas dosis de braquiterapia para el tratamiento de estenosis u oclusiones de arterias femorales previamente tratadas con *stents*⁽⁸⁾. Demostraron una reducción muy importante en el porcentaje de reoclusión. Si bien fueron estudios reducidos, sin control, abrieron el camino para la puesta en marcha de proyectos más ambiciosos y a nivel coronario.

Condado y colaboradores, desde Venezuela (1996), publicaron datos sobre el uso de radiación con Iridium-192 en 22 arterias coronarias⁽⁹⁾. El seguimiento por coronariografía en una media de ocho meses reveló una alta incidencia de microaneurismas en aquellos pacientes que habían recibido dosis más altas; sin duda, un dato alarmante. Se descubrió más tarde, sin embargo, al recalcular las dosis, que probablemente se habían administrado dosis mucho mayores que las estimadas.

En junio de 1997, Teirstein y colaboradores publicaron su estudio SCRIPPS, desde la clínica Scripps de La Jolla, California⁽¹⁰⁾. El objetivo era determinar la eficacia y seguridad del uso de radiación gamma intracoronaria para reducir la hiperplasia intimal luego del uso de *stents*. Se incluyeron lesiones restenóticas, ya sea previamente tratadas con *stents* o con indicación de tratamiento con los mismos, con un diámetro de referencia del vaso de 3 a 5 mm. Se randomizaron los pacientes para recibir radiación con Iridium 192 (I-192) o placebo, a través de un catéter intracoronario. De los 55 pacientes incluidos, 26 recibieron radiación y en 29 fue utilizado placebo.

Los resultados inmediatos en ambos grupos fueron excelentes. El seguimiento angiográfico a seis meses reveló, sin embargo, una diferencia significativa a favor del grupo tratado con I-192, en cuanto al diámetro mínimo de la luz del vaso ($2,43 \pm 0,78$ mm versus $1,85 \pm 0,89$ mm), pérdida tardía de luz del vaso ($0,38 \pm 1,06$ mm versus $1,03 \pm 0,97$ mm), y el porcentaje de restenosis de más de 50% del diámetro de la luz del vaso (17% versus 54%). No se observaron aneurismas en ninguno de los grupos.

A través del uso de ultrasonido intracoronario se determinó que a los seis meses existió en el grupo irradiado, una reducción de 64% en el crecimiento de tejido proliferativo dentro del *stent*, en comparación con el grupo no tratado. Se observó, asimismo, un incremento significativo de la frecuencia de revascularización del vaso afectado en el grupo placebo. La reintervención se realizó, en casi todos los casos, luego de realizarse la angiografía coronaria de seguimiento obligatoria. Es posible, entonces, que este dato sea una consecuencia del diseño del estudio, sin valor clínico en sí mismo.

Los resultados son, de todas formas, claramente favo-

Tabla 1. Comparación de radiación gamma y beta para uso endovascular

Tipo de Radiación	Ventajas	Desventajas
Gamma	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor penetración (vasos de mayor tamaño) • Distribución homogénea • No escudada por <i>stents</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor exposición del paciente y los técnicos • Tiempo de exposición de 10 a 25 min.
Beta	<ul style="list-style-type: none"> • Menor penetración • Vida media hasta 28 años • Tiempo de exposición de 2 a 5 min. • Menor exposición del paciente y los técnicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Distribución no homogénea • Escudada por <i>stents</i> • Menor experiencia con su uso

rables. Según las dosis de radiación administradas surgen, sin embargo, algunas dudas sobre los efectos a largo plazo en el lecho coronario y a nivel sistémico. Dada la alta penetración de la radiación gamma originada en Ir-192, no es posible bloquearla con las tónicas de plomo comúnmente usadas en las salas de cateterismo. Ello hace que con este sistema el personal esté expuesto a dosis de radiación más altas que en una angioplastia coronaria. Son necesarias pues, medidas de protección especiales.

Se comenzaron a estudiar, entonces, otros isótopos de radiación menos penetrantes tales como isótopos de radiación beta y *stents* beta-radioactivos. En mayo de 1988, King, Williams y colaboradores presentaron los resultados de su estudio sobre el uso endovascular de radiación beta para reducir la restenosis luego de la angioplastia coronaria de balón (BERT)⁽¹¹⁾. Se seleccionaron 23 pacientes con lesión única de vaso coronario de menos de 15 mm de largo y con un diámetro de referencia de entre 25 y 35 mm. No se trató de un estudio doble ciego, sino que se utilizó para comparación un grupo control histórico. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo con las dosis a recibir (12, 14 o 16 Gy) a una distancia de 2 mm del centro del emisor. Ello crea un cilindro de 4 mm de diámetro en el que se alcanza la intensidad de radiación predeterminada. Las lesiones coronarias son excéntricas y ello hace que la luz del vaso no esté generalmente centrada con respecto a la circunferencia externa. Debido a la baja penetración de la radiación beta, las dosis recibidas disminuyen rápidamente al alejarse del centro emisor. Es de esperar, entonces, que la radiación a la que se ven sometidas las paredes del vaso no tenga un patrón homogéneo.

Se realizó coronariografía de seguimiento obligatorio a los seis meses. Del análisis de los datos obtenidos en los 20 pacientes que completaron el estudio, se deduce que existió una pérdida tardía de la luz del vaso de sólo 0,05 mm en promedio (4%), lo cual es extremadamente favorable. Diecisiete pacientes no presentaron restenosis. No se observaron aneurismas. Se demostró así que se pueden

lograr, con radiación beta, resultados similares a los obtenidos con radiación gamma.

El Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial (WRIST), del Washington Hospital Center, es un estudio randomizado, doble ciego, en el que se incluyeron 130 pacientes con un episodio de restenosis intra *stent*, 100 coronarios y 30 de puentes de vena safena. Se utilizó angioplastia de balón, láser o aterectomía rotacional y en 30% de los casos, *stents* adicionales.

Los pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento con placebo o radiación de tipo gamma, siendo la fuente una cinta de Ir-192. La dosis administrada fue de 15 Gy a 2 mm del centro de la fuente. No hubo complicaciones intrahospitalarias o en los primeros 30 días.

El estudio aún no ha sido completado, pero más de la mitad de los pacientes ya han retornado (diciembre de 1998) para su angiografía de seguimiento de seis meses. No se visualizaron aneurismas y no ha habido evidencia de perforaciones. El índice de restenosis en el grupo que recibió radiación es más de cuatro veces menor que el tratado con placebo. Los resultados finales aún no han sido presentados pero no se espera que difieran de los preliminares.

Los estudios iniciales en el uso de *stents* radioactivos no fueron tan alentadores. Las dosis utilizadas fueron muy bajas, miles de veces menores que en los estudios ya mencionados. Actualmente, se están llevando a cabo nuevos estudios a fin de observar los resultados con dosis algo más elevadas.

Otro tipo de mecanismo para hacer llegar la radiación al vaso tratado es a través de balones de angioplastia con contenido radioactivo. Teóricamente, permitiría lograr una distribución más homogénea de la radiación al situarse en el centro del vaso. Es necesario esperar los resultados de los estudios actualmente en marcha.

El futuro

Existen aún ciertas interrogantes que deben ser dilucidadas para lograr un uso más efectivo de la braquiterapia. Todavía no está definido el tipo de radiación que brinda los mayores beneficios. Los dos tipos presentan características favorables así como desventajas para su aplica-

ción endovascular, tal como se describe en la tabla 1 (ver página anterior).

Se debe dilucidar la importancia que una distribución uniforme de la radiación podría tener para conseguir un mejor resultado y, por supuesto, cómo alcanzarla. Preocupan los posibles efectos a largo plazo de la radiación a nivel coronario y sistémico. A pesar de que no se han demostrado efectos secundarios, la tendencia actual es utilizar dosis cada vez menores.

¿Cuáles son las dosis más adecuadas? ¿Cómo proteger a los operadores? ¿En qué momento durante la angioplastia se debe realizar la aplicación para así obtener mejores resultados? Más de 1.600 pacientes han sido ya incluidos en el corriente año en Europa y Estados Unidos en más de diez estudios diferentes (ARTISTIC, ARREST, BETACATH, CURE, GAMMA1, INHIBIT, PREVENT, RADIANT, STARTS). En breve, una vez conocidos los datos, podremos responder a algunas de estas interrogantes.

Sin duda, el mundo del intervencionismo cardiovascular está convulsionado por el enorme potencial terapéutico de la braquiterapia. Ha demostrado ser un método efectivo y seguro para prevenir restenosis luego de la angioplastia coronaria.

En Uruguay se llevan a cabo más de 250 procedimientos al mes. Si tenemos en cuenta que el índice de restenosis se sitúa entre 20% y 50%, de más está decir que el impacto económico es extremadamente elevado. La braquiterapia aparece como un camino muy promisorio a fin de combatir la restenosis y con ello disminuir la carga económica que la acompaña. Para su aplicación es necesario el trabajo en equipo de profesionales altamente calificados con un profundo conocimiento del tema. Uruguay cuenta con cardiólogos intervencionistas, radioterapeutas y físicos médicos formados en los mejores centros del mundo y especializados en el tema. Posee, asimismo, la infraestructura necesaria para el desarrollo de esta técnica. Es hora de combinar esfuerzos para implementar la radioterapia endovascular en nuestro país y de esa forma estar en la vanguardia en la región.

Summary

Restenosis after coronary angioplasty is one of the most important challenges, in spite of the widespread use of stent.

Endovascular radiation therapy (brachial therapy) appears to be the procedure of better outcomes to deal with restenosis. The present review describes various types of radiation currently used, and trials performed so far. Benefits already established and remained uncertainties were analyzed.

Résumé

La resténose après angioplastie coronaire reste toujours, malgré le stent, l'un des défis les plus importants de la cardiologie interventioniste.

La radiothérapie endovasculaire (brachio-thérapie) devient

le moyen thérapeutique le plus puissant à l'heure actuelle pour combattre ce problème. Dans cette révision, on décrit les types de radiation employés et les études cliniques menées à bout jusqu'à présent. On analyse les bénéfices déjà clairement établis et les doutes pas encore évacués.

Bibliografía

1. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiology* 1991; 17:758-69.
2. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Penn I, Detre K, et al. STRESS 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.
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. BENESENT A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J of Med* 1994; 331:489-95.
4. Schwartz RS, Chu A, Edwards WD, Srivasta SS, Simari RD, Isner JM, et al. A proliferation analysis of arterial neointimal hyperplasia: lessons for antiproliferative restenosis therapies. *Int J Card* 1996; 53:71-80.
5. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiology* 1994; 23:1491-8.
6. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Cardiology* 1995; 25:1451-6.
7. Waksman R, Robinson KA, Croker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, Jing SB. Endovascular low-dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine. *Circulation* 1995; 91: 1533-9.
8. Liermann D, Bottcher HD, Kollath J, Schopohl B, Strassmann G, Strecker EP et al. Prophylactic endovascular radiotherapy to prevent intimal hyperplasia after stent implantation in femoro-popliteal arteries. *Cardiovasc Intervent Rad* 1994; 17:12-6.
9. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, González J, Burger B, et al. Long-term angiographic and clinical outcome following balloon angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1996; 94; (Suppl I):I 209.
10. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ. SCRIPPS Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336:1697-703.
11. King SB, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, et al. BERT Endovascular Beta-Radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: Results of the Beta energy restenosis trial. *Circulation* 1998; 97: 2025-30.