

# Reducción en las tasas de reestenosis después de una angioplastia coronaria con simvastatina y probucol

Antonio Merchán Herrera, José R. López Mínguez, Francisco Alonso Ruiz, José M. Escola\*, Antonio Címbora Ortega, María A. Poblador Curto, Ángel Redondo Méndez, Rosa Romero Santisteban, Isabel Geniz Gallardo, Reyes González Fernández y Victoria Millán Núñez

Servicios de Cardiología y \*Análisis Clínicos. Hospital Regional Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

*ácido acetilsalicílico / angioplastia coronaria transluminal percutánea / antioxidantes / arteriosclerosis / colesterol / estenosis coronaria / implante de Stent / lípidos / lipoproteínas LDL / morbilidad / mortalidad / probucol / simvastatina*

**Introducción y objetivos.** Las tasas de reestenosis después de una angioplastia coronaria siguen siendo muy elevadas a pesar de las múltiples terapias farmacológicas y los diferentes dispositivos utilizados. La reducción de las concentraciones de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad, así como la disminución de su oxidación, han demostrado su efecto beneficioso sobre la aterosclerosis. Tanto los fármacos hipolipemiantes como los antioxidantes han logrado reducir en animales la formación neointimal producida por el balón de angioplastia y su asociación mejora la disfunción endotelial en humanos. El objetivo del presente estudio es comprobar si la administración conjunta de dos potentes fármacos que disminuyen las concentraciones lipídicas y su oxidación, como la simvastatina y el probucol, logra disminuir los procesos vinculados a la reestenosis.

**Material y métodos.** En un estudio prospectivo no aleatorizado se estudiaron 35 pacientes consecutivos (grupo A) a los que se administraron, tras una angioplastia coronaria sin *stent*, 20 mg de simvastatina y 500 mg de probucol dos veces al día. Este grupo se comparó con un grupo histórico de 40 pacientes (grupo B) que sólo recibieron la terapia estándar. Ambos grupos fueron evaluados angiográficamente para determinar cuantitativamente el porcentaje de reestenosis. A los pacientes del grupo A se les realizó, además, un perfil lipídico.

**Resultados.** La reestenosis ocurrió en 4 pacientes (11,4%) del grupo A y en 17 (42,5%) del grupo B y en 4 (10,0%) y 18 lesiones (39,1%), respectivamente ( $p < 0,01$ ). Se realizó una nueva angioplastia coronaria en 2 pacientes del grupo A (5,7%) y en 13 del grupo B (32,5%) ( $p < 0,01$ ). Hubo una reducción de la reestenosis residual ( $34,2 \pm 19,7\%$  frente a  $48,8 \pm 23,5\%$ ;  $p < 0,01$ ) y un mayor diámetro luminal mínimo ( $1,76 \pm 0,59$  frente a  $1,46 \pm 0,70$  mm;  $p < 0,05$ ) en el grupo A respecto al B.

**Conclusión.** Aunque serán precisos estudios con mayor número de pacientes, es posible que una terapia combinada hipolipemiente y antioxidante pueda influir en la reducción de la reestenosis después de una angioplastia coronaria.

**Palabras clave:** *Angioplastia coronaria. Reestenosis. Antioxidantes. Lípidos.*

## RESTENOSIS RATE REDUCTION AFTER CORONARY ANGIOPLASTY WITH SIMVASTATIN AND PROBUCOL

**Introduction and objectives.** The restenosis rates after coronary angioplasty persist as an important problem even though multiple drug therapies and different devices have been tried. The reduction of the cholesterol and low density lipoproteins levels (and their oxidation) have proved to have a beneficial effect on atherosclerosis evolution. Both the lipid lowering and antioxidant agents have caused a reduction in the neointimal formation generated with the angioplasty balloon in animals, and their combination to improve endothelial dysfunction in humans. The aim of the present study is to prove whether the whole administration of two potent agents such as simvastatin and probucol, which reduce the lipid levels and their oxidation, are able to lessen the restenosis related process.

**Patients and methods.** Thirty five consecutive patients with coronary angioplasty with no stent to whom 20 mg simvastatin and 500 mg probucol bid were given (group-A) were studied in a prospective non-randomized study. They were compared to a historic group of 40 patients under the standard treatment (group-B). Both groups were angiographically evaluated to determine the restenosis percentage. A lipid profile was performed on group-A patients.

**Results.** The restenosis occurred in 4 (11.4%) in group-A and in 17 (42.5%) in group-B patients and in 4 (10.0%) and 18 (39.1%) lesions respectively ( $p < 0.01$ ). A new PTCA was performed on 2 (5.7%) group-A patients vs 13 (32.5%) in group-B ( $p < 0.01$ ). There was a reduction in residual stenosis ( $34.2 \pm 19.7\%$  vs  $48.8 \pm 23.5\%$ ,  $p < 0.01$ ) and a greater mini-

Correspondencia: Dr. A. Merchán Herrera.  
Manuel Alfaro, 4, 2.º B. 06004 Badajoz.  
Correo electrónico: [merchanh@jet.es](mailto:merchanh@jet.es)

Recibido el 20 de marzo de 1997.

Aceptado para su publicación el 14 de junio de 1999.

**luminal diameter ( $1.76 \pm 0.59$  vs  $1.46 \pm 0.70$  mm,  $p < 0.05$ ) in group-A than in group-B patients.**

**Conclusions. Although studies with more patients are required, a combined lipid lowering and antioxidant therapy could achieve a reduction in angioplasty coronary restenosis.**

**Key words:** *Coronary angioplasty. Restenosis. Antioxidants. Lipids.*

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 778-784)

## INTRODUCCIÓN

A pesar de las múltiples terapias farmacológicas ensayadas y los diversos dispositivos utilizados, las tasas de reestenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) siguen siendo muy elevadas (30-50%), lo que limita la utilidad de dicha técnica. Únicamente los *stents* intracoronarios<sup>1,2</sup> han demostrado tener una incidencia real en su disminución.

Tanto la reducción de las concentraciones de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) como la disminución de su oxidación, estudiadas aisladamente, han demostrado ejercer un efecto beneficioso sobre la aterosclerosis y sus manifestaciones más características. Así, estudios de intervención con fármacos hipolipemiantes han demostrado una reducción de la morbilidad y mortalidad cardíaca<sup>3,4</sup> e incluso una regresión suave de las placas ateroscleróticas<sup>5,6</sup>, y otros estudios con dieta<sup>7</sup> o sustancias antioxidantes<sup>8</sup> también han observado una disminución de las muertes cardiovasculares y de los infartos de miocardio.

La simvastatina es un potente fármaco hipolipemiente, perteneciente al grupo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que ha demostrado ejercer un efecto muy beneficioso en los pacientes con manifestaciones clínicas de aterosclerosis<sup>4</sup> y el probucol es un potente fármaco antioxidante (el doble que la vitamina E)<sup>9</sup> que incrementa tanto in vitro como in vivo la resistencia de las LDL a su oxidación<sup>10,11</sup>. Se ha comprobado la existencia de sinergia y complementariedad de ambos grupos de fármacos en la disfunción endotelial presente en pacientes con aterosclerosis, ya que aunque la terapia hipolipemiente administrada aisladamente la mejora<sup>12-14</sup>, esta mejoría es aún más pronunciada cuando se le añade un fármaco antioxidante como el probucol<sup>15</sup>.

En animales, tanto los fármacos hipolipemiantes<sup>16,17</sup> como los antioxidantes<sup>18-20</sup> han logrado reducir la formación neointimal que se produce después del daño arterial producido por el balón de angioplastia. Por ello, aunque la reestenosis no es un proceso puro de aterosclerosis, muchos de los mecanismos implicados en ella, como la disfunción o disrupción endotelial y la

hiperplasia y migración celular, se encuentran presentes en ambos procesos. Como la reestenosis es un proceso que ocurre fundamentalmente en los seis primeros meses después de la ACTP<sup>21,22</sup>, hemos desarrollado la hipótesis de que la sinergia producida por una sustancial e importante reducción de las concentraciones de colesterol y LDL, con un fármaco ya contrastado como la simvastatina, junto a una disminución de su oxidación con el probucol, durante este período de tiempo, puede inducir unas menores tasas de reestenosis post-ACTP.

## PACIENTES Y MÉTODOS

En un estudio prospectivo no aleatorizado, comenzado a partir de marzo de 1995, se incluyeron a 35 pacientes consecutivos que habían sido sometidos a una ACTP sin *stent* intracoronario, con éxito inicial, a los que se administraron a partir del mismo día de la ACTP, además de la terapia estándar con ácido acetilsalicílico (AAS) y vasodilatadores coronarios, 20 mg de simvastatina dos veces al día y 500 mg de probucol dos veces al día. A los seis meses del procedimiento se les volvió a repetir la coronariografía para evaluar el grado de reestenosis. El mismo día de la ACTP y cuando se les practicó la coronariografía de revisión se les realizó un perfil lipídico con un nefelómetro Array Protein System (Beckman) para valorar el grado de reducción de los parámetros lipídicos. A los tres meses se les practicó un análisis bioquímico con inclusión de transaminasas para control de posibles efectos secundarios de la medicación.

Estos pacientes (grupo A) se compararon con un grupo control de 40 pacientes consecutivos también sometidos a ACTP sin *stent* (grupo B), realizadas en nuestro mismo laboratorio unos meses antes, a los que también se les practicó una coronariografía de control a los seis meses de practicada la angioplastia y a los que se les había administrado solamente una terapia estándar con AAS y vasodilatadores coronarios. En ambos grupos, las películas de las ACTP y las de las coronariografías de revisión a los seis meses fueron evaluadas a ciegas por un laboratorio de control independiente, mediante el sistema CMS de Medis de análisis automático de bordes. Se definió como reestenosis aquella lesión previamente dilatada que producía una disminución de la luz del vaso mayor del 50%.

Los únicos requisitos previos para la inclusión de pacientes, tanto del grupo de estudio como del grupo control, fueron que se tratase de una ACTP en lesiones originales (de novo), sin colocación de un *stent* intracoronario, con buen resultado angiográfico a juicio del operador (menor del 20% de estenosis visual) y que no se hubiese producido una oclusión aguda o una disección importante (tipos C-F de la clasificación de la American Heart Association-American College of Cardiology [AHA-ACC]). No hubo otros criterios de

**TABLA 1**  
Características basales

	Grupo A	Grupo B	
Edad (años)*	59,3 ± 10,9*	60,8 ± 7,6	NS
Sexo varón	25 (68,7)	35 (87,5)	NS
HTA	17 (48,6)	22 (57,9)	NS
Tabaco	16 (45,7)	21 (55,2)	NS
Hiperlipemia	15 (42,8)	14 (36,8)	NS
Diabetes	8 (22,5)	10 (26,3)	NS
Antecedentes familiares	11 (31,4)	14 (36,8)	NS
Angina estable	10 (35,7)	8 (21,6)	NS
Angina inestable	18 (64,2)	29 (78,3)	NS
IAM previo	19 (54,28)	17 (42,5)	NS
FE (%)*	63,9 ± 14,3	56,5 ± 11,7	NS
Tiempo de control*	189,9 ± 49,46	241,1 ± 108,6	p = 0,0113

Los valores se expresan en número (%) o \*en media ± desviación estándar; NS: no significativo; IAM: infarto agudo de miocardio; FE: fracción de eyección; tiempo de control: tiempo en días desde la angioplastia al seguimiento angiográfico.

exclusión que los reseñados anteriormente, ni por características de la lesión tratada ni por estado clínico previo de los pacientes. Se dilataron en total 86 lesiones, 40 en el grupo A y 46 en el grupo B.

Los análisis estadísticos realizados fueron el de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y la prueba de la t de Student para las variables continuas con datos apareados o la prueba no paramétrica de Wilcoxon en las que no eran apareadas. Los resultados de las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar y las diferencias entre los grupos mediante valores de p, considerándose significativas las menores de 0,05.

## RESULTADOS

Las características basales de los grupos A y B se encuentran reflejadas en la **tabla 1**. La única diferencia entre ambos grupos era en el tiempo transcurrido entre la ACTP y la coronariografía de control, que fue algo mayor en el grupo B. En la **tabla 2** se expresan las características de los vasos y lesiones dilatadas. Hubo más dilataciones de la circunfleja obtusa marginal (Cx/OM) en el grupo A. En el grupo A, antes de la dilatación con balón, se usó la aterectomía rotacional en 4 lesiones y direccional en 2 lesiones (15% del total). Todos los pacientes del estudio se sometieron a la coronariografía de control a los seis meses y sólo hubo un caso de miopatía que desapareció al suspender el tratamiento hipolipemiante. En algunos pocos casos se redujo la dosis de simvastatina desde 40 a 20 mg/día por presentar cifras de colesterol considerablemente bajas.

En el grupo B la tasa de reestenosis por paciente fue del 42,5% (17 pacientes) y por lesiones fue del 39,1%

**TABLA 2**  
Características de la angioplastia coronaria transluminal percutánea

	Grupo A	Grupo B	
Número de pacientes	35	40	
Número de lesiones	40	46	
Vasos			
DA/Diagonal	21 (53,8)	16 (34,7)	NS
CX/OM	6 (15,3)	17 (36,9)	p = 0,0119
CD	12 (30,8)	13 (28,2)	NS
Clasificación			
A	11 (27,5)	11 (23,9)	NS
B1	17 (42,5)	18 (39,1)	NS
B2	6 (15)	9 (19,5)	NS
C	6 (15)	8 (17,3)	NS

DA: descendente anterior; CX: circunfleja; OM: obtusa marginal; CD: coronaria derecha; los resultados se expresan como número (%).

(18 de 46). En el grupo A (simvastatina más probucol) la reestenosis se produjo en 4 lesiones dilatadas, lo que representa una tasa de reestenosis de 11,4% por paciente y 10,0% por lesiones (p < 0,01). El análisis cuantitativo de las lesiones (**tabla 3**) confirmó una disminución en el porcentaje de reestenosis en el seguimiento, que fue de 34,2 ± 19,7% en el grupo A frente al 48,8 ± 23,5 en el grupo B (p < 0,01). El diámetro luminal mínimo (DLM) era mayor en el grupo A (1,76 ± 0,59 mm) que en el grupo B (1,46 ± 0,70 mm) con diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05). La pérdida tardía fue sólo de 0,23 ± 0,56 mm en el grupo A frente a 0,35 ± 0,71 mm en el grupo B, lo que representaba una reducción casi de la mitad del cociente pérdida/ganancia del grupo A respecto al del grupo control B (0,18 ± 0,49 frente a 0,35 ± 0,69 mm), aunque esta reducción no llegaba a ser estadísticamente significativa.

En el seguimiento, 20 pacientes del grupo control B (50,0%) presentaban sintomatología frente a sólo 4 del grupo A de tratamiento (11,4%) (p < 0,01), lo que indujo a que 13 pacientes del grupo B (32,5%) tuvieran que ser sometidos a una nueva ACTP, mientras que ésta sólo llegó a realizarse en 2 pacientes del grupo A (5,7%) (p < 0,01). Ningún paciente de los dos grupos precisó cirugía de revascularización durante el tiempo de control.

En la **tabla 4** se expresan los valores medios del perfil lipídico antes de la ACTP y en el seguimiento a los seis meses de los pacientes del grupo B. Se observa una reducción importante con diferencias significativas del colesterol total, de las LDL y de las Apo B. Los triglicéridos, VLDL, HDL y sus subfracciones HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub> no sufrieron modificaciones significativas, así como las Apo A1 y Apo A2. Como consecuencia, las relaciones colesterol total/HDL y LDL/HDL también se redujeron de forma significativa y aumentó

**TABLA 3**  
**Análisis angiográfico cuantitativo**

	Grupo A	Grupo B	
Estenosis (%)			
Antes de la ACTP	69,87 ± 13,39	72,54 ± 15,70	NS
Después de la ACTP	27,81 ± 12,61	33,24 ± 8,41	NS
Seguimiento	34,26 ± 19,72	48,87 ± 23,53	p = 0,0027
Diámetro luminal mínimo (mm)			
Antes de la ACTP	0,82 ± 0,43	0,74 ± 0,44	NS
Después de la ACTP	1,99 ± 0,49	1,80 ± 0,45	NS
Seguimiento	1,76 ± 0,59	1,46 ± 0,70	p = 0,0360
Diámetro de referencia (mm)			
Antes de la ACTP	2,69 ± 0,60	2,72 ± 0,44	NS
Después de la ACTP	2,77 ± 0,57	2,77 ± 0,44	NS
Seguimiento	2,70 ± 0,50	2,88 ± 0,50	NS
Ganancia inicial (mm)	1,17 ± 0,37	1,01 ± 0,6	NS
Pérdida tardía (mm)	0,23 ± 0,56	0,35 ± 0,71	NS
Ganancia neta (mm)	0,94 ± 0,55	0,72 ± 0,65	NS
Cociente pérdida /ganancia	0,17 ± 0,49	0,35 ± 0,69	NS

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

la relación Apo A1/Apo B. Las concentraciones de Lp(a) no se alteraron significativamente.

## DISCUSIÓN

El trauma sobre la pared vascular producido por el balón de angioplastia desencadena diversas respuestas mediadas por elementos circulantes (monocitos, leucocitos, macrófagos, plaquetas, etc.) que llevan a una proliferación celular de la íntima y a un remodelamiento del vaso, dos de los principales mecanismos implicados en el fenómeno de la reestenosis<sup>23</sup>. Varias propiedades de los antioxidantes pueden influir en estos procesos<sup>24</sup>, entre las que se pueden citar el aumento de la resistencia a la modificación oxidativa de las LDL, que parece ser un requisito imprescindible para el paso de ésta a la pared arterial y para la inducción de los mecanismos migratorios y proliferativos<sup>9,25</sup>, la reducción de la adhesión y agregación plaquetaria<sup>26</sup>, la inhibición de ciertos factores de la coagulación<sup>27</sup>, la inhibición de la producción de endotelina<sup>28</sup> y la restauración de la liberación de NO inhibido por las LDL oxidadas<sup>29</sup>. De la misma forma, los fármacos hipolipemiantes inhibidores de la HGM-CoA reductasa tienen demostrado suficientemente su valor en el control de estos procesos por la reducción del colesterol y LDL circulantes<sup>4,30</sup> y, además, recientemente se ha comprobado que tienen independientemente de su acción hipolipemiantes una acción antiinflamatoria reduciendo la adhesión al endotelio de los monocitos, aspecto crucial en el comienzo de los procesos aterogénicos<sup>31,32</sup>. La asociación de ambos tipos de fármacos ha demos-

**TABLA 4**  
**Perfil lipídico\***

	Basal	6 meses	
Colesterol total	210,5 ± 34,4	167,1 ± 49,5	p = 0,0001
Triglicéridos	146,4 ± 38,9	125,7 ± 58,4	NS
LDL	150,0 ± 31,6	109,4 ± 40,1	p = 0,00001
VLDL	26,8 ± 11,3	25,8 ± 26,6	NS
HDL	34,2 ± 8,7	32,2 ± 9,7	NS
HDL <sub>2</sub>	7,7 ± 4,7	8,3 ± 4,2	NS
HDL <sub>3</sub>	26,5 ± 7,5	23,8 ± 7,7	NS
Relación CT/LDL	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,5	NS
Relación CT/HDL	6,5 ± 1,9	5,5 ± 2,0	p = 0,0355
Relación LDL/HDL	4,6 ± 1,6	3,5 ± 1,1	p = 0,0013
Apo A1	112,5 ± 24,7	106,6 ± 23,1	NS
Apo A2	36,0 ± 14,2	39,2 ± 7,4	NS
Apo B	126,6 ± 26,4	100,9 ± 32,6	p = 0,0005
Relación Apo A1/B	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,4	p = 0,0210
Lp (a)	35,4 ± 37,3	32,2 ± 38,3	NS

\*Las concentraciones se expresan en mg/dl; NS: no significativo; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; Apo: apoproteína; Lp (a): lipoproteína a.

trado tener una acción sinérgica, habiéndose observado un mayor efecto beneficioso sobre la disfunción endotelial existente en los pacientes con arteriosclerosis<sup>15</sup> y sobre la reducción de placas ateroscleróticas presentes en animales<sup>33</sup>, cuando se asocian dos fármacos de estos dos grupos que cuando sólo se administra uno de ellos.

Aunque algún estudio aislado<sup>34</sup> había encontrado una disminución de la reestenosis con la utilización de fármacos reductores del colesterol, estudios clínicos posteriores con un mayor número de pacientes no encontraron ningún beneficio con la administración aislada de los mismos<sup>35,36</sup>. Recientemente se han publicado, en cambio, los resultados de tres estudios, realizados al mismo tiempo que el nuestro, que sí han observado una reducción significativa de la reestenosis post-ACTP con la utilización aislada de probucol, el Multivitamins and ProbucoL (MVP)<sup>37</sup>, el ProbucoL Angioplasty Restenosis Trial (PART)<sup>38</sup> y otro estudio publicado por Watanabe et al<sup>39</sup>. Otro estudio, por contra, en el que se utilizaron lovastatina y probucol, no encontró diferencias en la reestenosis, aunque hay que señalar que en dicho estudio hubo un importante porcentaje de abandono de pacientes y sólo a la mitad de ellos se les llegó a realizar el control angiográfico a los 6 meses<sup>40</sup>.

En los estudios de probucol con reducción clara de la reestenosis<sup>37-39</sup>, éstas fueron del 20,7, 23,0 y 19,7%, respectivamente, en el grupo de tratamiento frente al 38,9, 58,0 y 39,7% en el grupo no tratado. Como se puede observar, aunque las diferencias respectivas son altamente significativas, las reestenosis existentes en

el grupo tratado en los tres estudios son más altas que las que hemos encontrado (10,0% por lesiones y 11,4% por pacientes), lo cual posiblemente se deba a una mayor potencia en la reducción de reestenosis por la utilización conjunta y sinérgica del medicamento antioxidante con el hipolipemiente.

El tiempo de administración previa de los medicamentos también es un aspecto interesante a tener en cuenta. En los tres estudios citados anteriormente<sup>37-39</sup> se administró probucol 1 mes antes de la ACTP en los dos primeros y una semana antes en el último; los autores destacan que probablemente el éxito de esta terapia se deba a este largo plazo de premedicación, lo que representaría, por otro lado, un inconveniente para su utilización práctica en la mayoría de las ACTP<sup>41</sup>. En nuestro estudio, en cambio, se ha logrado una muy baja tasa de reestenosis administrando la medicación el mismo día de la ACTP, lo que es una clara ventaja para su utilización rutinaria en la práctica cotidiana. Una posible explicación a este hecho pudiera venir de la administración conjunta de la simvastatina y de sus efectos hipolipemiantes y antiinflamatorios inmediatos descritos<sup>31</sup>.

La asociación de simvastatina y probucol también puede ejercer una función beneficiosa mejorando algunos parámetros lipídicos. Los efectos sobre los lípidos del probucol son sobradamente conocidos, causando una disminución moderada del colesterol total y de las LDL pero reduciendo también de forma importante (hasta un 30% en algunos casos) las HDL<sup>42,43</sup>, lo que ha influido de forma importante en su escasa utilización en la clínica diaria y es el motivo al que se ha achacado la falta de regresión de la aterosclerosis en la arteria femoral en un conocido estudio<sup>44</sup>. En la reestenosis también se ha atribuido a la reducción de las HDL un efecto negativo<sup>45</sup>, aunque en los estudios comentados anteriormente, en los que se apreció un claro beneficio sobre la misma, el colesterol ligado a las HDL llegó a disminuir tras tratamiento con probucol hasta un 41, un 21 y un 30%, respectivamente<sup>37-39</sup>. En nuestro estudio, la combinación de simvastatina y probucol apenas varió la concentración de HDL ni de sus subfracciones (tabla 4), lo que debe haber influido positivamente en la baja tasa de reestenosis encontrada.

Se redujeron además de forma significativa las relaciones colesterol total/HDL y LDL/HDL que algunos autores han identificado como de mayor importancia pronóstica en la reestenosis<sup>45</sup>. Hubo también una importante reducción del colesterol total y de las LDL, así como de las ApoB, con un promedio de disminución de los valores de LDL de 41 mg/dl. Esto también puede ser importante si consideramos que, según Rosow<sup>46</sup>, quien analizó los 14 estudios angiográficos aleatorizados publicados usando terapia reductora de lípidos, los mejores resultados angiográficos ocurrían cuando se lograba disminuir las concentraciones de LDL en 30 mg/dl.

En el grupo B no se analizaron sus perfiles lipídicos, por lo que no se han podido comparar los valores basales y de seguimiento de ambos grupos y su influencia en la producción de reestenosis.

Las características basales y angiográficas de los dos grupos estudiados son similares, a excepción de mayores dilataciones de la Cx/OM en el grupo B y en el tiempo de seguimiento transcurrido. En el primer caso, no parece que la diferencia observada sea relevante, porque en ningún estudio previo se ha observado una mayor tasa de reestenosis de este vaso, pero la diferencia en el tiempo de control que fue mayor en el grupo B pudiera tener alguna influencia en los resultados, aunque no excesiva, ya que se sabe por estudios ya clásicos<sup>21,22</sup> que una vez transcurridos los seis primeros meses apenas existen diferencias importantes en las tasas de reestenosis.

No se seleccionaron previamente los diámetros, la longitud o las características angiográficas de los vasos dilatados, lo que redundaría, a nuestro juicio, en un mayor valor de las tasas de reestenosis encontradas, ya que no presentan el sesgo que cualquier selección introduce en los resultados obtenidos. De hecho, el diámetro de los vasos es bastante menor en el grupo objeto de estudio ( $2,69 \pm 0,60$  mm) que los 3 mm requeridos en los estudios no farmacológicos con *stents* que han demostrado una reducción de la reestenosis. Además, la pérdida tardía observada en nuestro estudio ( $0,23 \pm 0,56$  mm) es inferior en tres o cuatro veces a las que se produjeron en los pacientes con *stents* de dichos estudios:  $0,75 \pm 0,7$  mm en el BENESTENT I<sup>1</sup>;  $0,98 \pm 0,6$  mm en el STRESS<sup>2</sup> y  $0,8 \pm 0,6$  mm en el BENESTENT II<sup>47</sup>. Por ello, aunque no se incluyeron en el estudio aquellos pacientes a quienes por cualquier causa se les había colocado un *stent*, para que los resultados no se pudieran achacar a dicho dispositivo, probablemente este grupo de pacientes podrían haber sido los más beneficiados con la terapéutica objeto del estudio si, como algunos estudios sugieren<sup>48</sup>, la utilización de estos dispositivos reduce algunas causas de reestenosis como el *recoil* elástico y la remodelación del vaso, con lo que a los beneficios propios del *stent* podrían añadirse los achacables a los fármacos como sería la reducción de la hiperplasia celular.

### Limitaciones del estudio

Hay que destacar varias limitaciones en este estudio. En primer lugar, su finalización antes de lo previsto por la falta de existencias de uno de los dos fármacos utilizados (probucol), al haber interrumpido el laboratorio fabricante la producción de dicha molécula en todo el mundo, lo que derivó en un número de pacientes reducido. En segundo lugar, aunque el estudio fue prospectivo y realizado con pacientes consecutivos no seleccionados, éstos no fueron aleatorizados y han debido ser comparados con un grupo control no eva-

luados al mismo tiempo, con las limitaciones que esto supone, aunque también fueron estudiados de una forma prospectiva, consecutiva y en el mismo laboratorio de cardiología intervencionista. No obstante, creemos que lo importante de este estudio, es que las tasas de reestenosis encontradas en el grupo tratado (11,4% por paciente y 10,0% por lesiones) son lo suficientemente relevantes y reducidas como para tenerlas en cuenta y que comparadas con cualquiera de las tasas observadas en los numerosos controles históricos publicados con angioplastia convencional y seguimiento angiográfico presentarían unas diferencias igual de significativas.

## CONCLUSIONES

Aunque serán precisos estudios con un número de pacientes más amplio, es posible que una terapia combinada con hipolipemiantes y antioxidantes pueda disminuir las tasas de reestenosis después de una angioplastia coronaria, probablemente por reducción o bloqueo de la hiperplasia celular de la íntima. Sería necesaria la realización de un estudio aleatorizado con mayor número de pacientes para confirmar los resultados esperanzadores que este estudio previo parece indicar.

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos profundamente la ayuda desinteresada prestada por el Laboratorio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Gregorio Marañón de Madrid en la realización de la angiografía cuantitativa de este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Serruys PW, De Jaegere P, Kiemenij F, Macaya C, Rutsh W, Heyndrickx G et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
- Fishman DL, Leon M, 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.
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary Primary Prevention Trial results. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1.383-1.389.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1.289-1.298.
- Brown BG, Zhao X-Q, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1.781-1.791.
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.046-1.053.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-786.
- Witztum JL. The oxidation as hypothesis of the atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-795.
- Reaven PD, Pathasarathy S, Beltz WF, Witztum JL. Effect of probucol dosage on plasma lipid and lipoprotein levels and on protection of low density lipoprotein against in vitro oxidation in humans. *Atheroscler Thromb* 1992; 12: 318-324.
- Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect: evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks and slow the progression of atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7.725-7.729.
- O'Driscoll G, Green D, Taylor R. Simvastatin, and HMG-Coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1.126-1.131.
- Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2.519-2.524.
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley D, Stillabower ME, Kosinski AS et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487.
- Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-493.
- Eckardt H, Volker W, Bruning T, Faber V, Buddecke E. Lovastatin reduces myointimal proliferation injury. *Eur Heart J* 1991; 12 (Supl): 9.
- Gellman J, Ezekowitz MD, Sarembock IJ. Effect of lovastatin on intimal hyperplasia after balloon angioplasty: a study in an atherosclerotic hypercholesterolemic rabbit. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 251-259.
- Schneider JE, Berk BC, Gravanis MB, Santoian EC, Cipolla GD, Tarazona N et al. Probuco decreases neointimal formation in a swine model of coronary artery balloon injury. A possible role for antioxidants in restenosis. *Circulation* 1993; 88: 628-637.
- Ferns GAA, Forster L, Stewart-Lee A, Konneh M, Nourooz-Zadeh J, Anggard EE. Probuco inhibits neointimal thickening and macrophage accumulation after balloon injury in the cholesterol-fed rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1.312-1.316.
- Freyschuss A, Stiko-Rahm A, Swedenborg J, Henriksson P, Björkhem I, Berglund L et al. Antioxidant treatment inhibits the development of intimal thickening after balloon injury of the aorta in hypercholesterolemic rabbits. *J Clin Invest* 1993; 91: 1.282-1.288.
- Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S. Restenosis after success fulper cutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 616-623.
- Kitazume H, Kubo I, Iwama T, Igeishi Y. Long-term angiographic follow-up of lesions patent 6 months after percutaneous coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995; 129: 441-444.
- Moscucci M, Muller DWM. Restenosis. En: Freed M, Grines C, Safian RD, editores. *The new manual of interventional cardiology*. Birmingham: Physicians' Press, 1996; 413-440.
- Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-416.
- Navab M, Hama SY, Nguyen TB, Fogelman AM. Monocyte adhesion and transmigration in atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 198-204.
- Steiner M. Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am Coll Nutr* 1991; 10: 466-473.
- Dowd P, Zheng ZB. On the mechanism of the anticlotting action of vitamin E quinone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8.171-8.175.

28. Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, Hahn AW, Wrrner A, Luscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelium from human and porcine endothelium. *Cir Res* 1992; 70: 1.191-1.197.
29. Keaney JF Jr, Guo Y, Cunningham D, Shavery GT, Xu A, Vita JA. Vascular incorporation of alpha-tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibiting protein kinase C stimulation. *J Clin Invest* 1996; 98: 386-394.
30. Jukema JW, Bruschke AVG, Van Boven AJ. PreventionEffects of lipid lowering by pravastatin on progression ad regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The regression growth evaluation statin study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2.528-2.540.
31. Weber C, Erl W, Weber KSC, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1.212-1.217.
32. Rossen RD. HMG-CoA reductase inhibitors: a new class of anti-inflammatory drugs? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1.218-1.219.
33. Singh RB, Singh NK, Rastogi SS. Antioxidant effects of lovastatin and vitamin E on experimental atherosclerosis in rabbits. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 575-580.
34. Sahni R, Maniet AR, Voci G, Banka VS. Prevention of restenosis by lovastatin after successful coronary angioplasty. *Am Heart J* 1991; 121: 1.600-1.608.
35. Weintraub WS, Bocuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB, Ivanhoe R et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.331-1.337.
36. Iwasaki K, Kusachi S, Hina K, Yamasaki S, Nishiyama O, Takaiishi A et al. Preventive effect of pravastatin on restenosis following coronary angioplasty. Prospective randomized trial. *J Cardiol* 1995; 25: 15-21.
37. Tardiff JC, Côté G, Lespérance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S et al. Probuco and Multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 337: 365-372.
38. Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, Nishikawa H, Takatsu F, Tomihara H et al. Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Probuco Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 855-862.
39. Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S, Miyagawa M, Hashida K. Preventive effects of probucon on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1996; 132: 23-29.
40. O'Keefe JH, Stone GW, McCallister Jr BD, Maddex C, Ligon R, Kacich RL et al. Lovastatin plus Probucon for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 77: 649-652.
41. Edelman ER. Vessel size, antioxidants, and restenosis. Never too small, not too little, but often too late. *Circulation* 1998; 97: 416-420.
42. Homma Y, Kobayashi T, Yamaguchi H, Sakane H, Ozawa H, Matsuda M et al. Decrease of plasma large, light LDL (LDL), HDL2 and HDL3 levels with concomitant increase of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity by probucon in type II hyperlipoproteinemia. *Artery* 1993; 20: 1-18.
43. Walldius G, Regnstrom J, Nilsson J, Johansson J, Schäfer-Elinder L, Moelgaard J et al. The role of lipids and antioxidative factors for development of atherosclerosis. The Probucon Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). *Am J Cardiol* 1993; 71: 15B-19B.
44. Johansson J, Olson AG, Bergstrand L, Elinder LS, Nilsson S, Erikson U et al. Lowering of HDL2b by probucon partly explains the failure of the drug to affect femoral atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia: a Probucon Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST) report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1.049-1.056.
45. Dzavik V, Koon KT, Yokoyama S, Modi R, Dinwoodie A, Burton JR et al. Effect of serum lipid concentrations on restenosis after successful de novo percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with total cholesterol 160 to 240 mg/dl and triglycerides < 350 mg/dl. *Am J Cardiol* 1995; 75: 936-938.
46. Rossouw JE. Lipid-lowering Interventions in Angiographic Trials. *Am J Cardiol* 1995. 76: 86C-92C.
47. Goicolea FJ, Macaya C. Angioplastia coronaria: ¿stent siempre en arterias de más de 2,5 mm? Argumentos en contra. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 85-94.
48. Rodríguez A, Santaera O, Larribau M, Fernández M, Sarmiento R, Pérez-Baliño N et al. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995; 91: 1.397-1.402.